

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enalaprilmaleaat Sandoz tablet 5 mg, tabletten  
Enalaprilmaleaat Sandoz tablet 10 mg, tabletten  
Enalaprilmaleaat Sandoz tablet 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.

Enalaprilmaleaat Sandoz tablet 5 mg, tabletten  
Hulpstof(fen) met bekend effect:  
Elke tablet bevat 43,7 mg lactose (als lactose monohydraat)

Enalaprilmaleaat Sandoz tablet 10 mg, tabletten  
Hulpstof(fen) met bekend effect:  
Elke tablet bevat 87,4 mg lactose (als lactose monohydraat)

Enalaprilmaleaat Sandoz tablet 20 mg, tabletten  
Hulpstof(fen) met bekend effect:  
Elke tablet bevat 174,8 mg lactose (als lactose monohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Enalaprilmaleaat Sandoz tablet 5 mg:  
Witte, ronde, bolle tabletten met een breukstreep, met inscriptie GK2/GEA.  
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Enalaprilmaleaat Sandoz tablet 10 mg:  
Witte, ronde, bolle tabletten met een breukstreep, met inscriptie GEA/GL3.  
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Enalaprilmaleaat Sandoz tablet 20 mg:  
Witte, ronde, bolle tabletten met een breukstreep, met inscriptie GEA/GM4.  
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 een asymptomatische disfunctie van het linker ventrikel (ejectiefractie  $\leq 35\%$ ) (zie rubriek 5.1).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De absorptie van enalaprilmaleaat wordt niet beïnvloed door voedsel. Enalaprilmaleaat kan onafhankelijk van maaltijden worden ingenomen, maar moet wel met een voldoende hoeveelheid vocht ingenomen worden.

De dosering moet individueel aangepast worden op geleide van het patiëntenprofiel (zie rubriek 4.4) en de respons van de bloeddruk.

##### Hypertensie

De aanvangsdosis is 5 tot maximaal 20 mg, afhankelijk van de mate van hypertensie en de conditie van de patiënt (zie onder). Enalaprilmaleaat Sandoz wordt eenmaal per dag gegeven.

Bij lichte hypertensie is de aanbevolen startdosis 5 tot 10 mg.

Patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijv. renovasculaire hypertensie, zout- en/of volumedepletie, hartdecompensatie of ernstige hypertensie) kunnen een overmatige bloeddrukdaling krijgen na de eerste dosis. Een aanvangsdosis van 5 mg of minder wordt aanbevolen bij dergelijke patiënten en de aanvang van de behandeling dient onder medische supervisie te gebeuren.

Eerdere behandeling met hoge doses diuretica kan leiden tot volumedepletie en een risico op hypotensie bij het begin van de behandeling met enalaprilmaleaat. Een aanvangsdosis van 5 mg of minder wordt aanbevolen bij dergelijke patiënten.

Indien mogelijk moet diuretische behandeling 2-3 dagen voor aanvang van de behandeling met Enalaprilmaleaat Sandoz gestopt worden. Nierfunctie en kaliumgehalte in het serum dienen gecontroleerd te worden. De gebruikelijke onderhoudsdosering is 20 mg per dag. De maximale onderhoudsdosering is 40 mg per dag.

##### Hartfalen/asymptomatische disfunctie van het linker ventrikel

Bij de behandeling van symptomatisch hartfalen wordt enalaprilmaleaat gebruikt als aanvulling op behandeling met diuretica en, waar van toepassing, digitalis of bètablokkers.

De aanvangsdosis van enalaprilmaleaat voor patiënten met symptomatisch hartfalen of asymptomatische disfunctie van het linker ventrikel is 2,5 mg enalaprilmaleaat, en de toediening dient onder zorgvuldige medische supervisie te gebeuren om het initiële effect op de bloeddruk te bepalen.

Bij afwezigheid van, of na effectieve behandeling van, symptomatische hypotensie na het begin van de behandeling met enalaprilmaleaat bij hartfalen, dient de dosering geleidelijk verhoogd te worden tot de

gebruikelijke onderhoudsdosering van 20 mg (als een enkele dosis of verdeeld over twee doses) afhankelijk van hoe de patiënt het middel verdraagt. Het wordt aanbevolen deze dosistitratie uit te voeren over een periode van 2 tot 4 weken. De maximale dosis is 40 mg per dag verdeeld over twee doses.

**Tabel 1: Voorgestelde dosistitratie van enalaprilmaleaat bij patiënten met hartfalen/asymptomatische linkerventrikeldisfunctie**

Week	Dosis (mg/dag)
Week 1	<b>dag 1-3:</b> 2,5 mg/dag* in één dosis <b>dag 4-7:</b> 5 mg/dag in twee doses
Week 2	10 mg/dag in één of twee doses
Week 3 en 4	20 mg/ dag in één of twee doses

\*Speciale voorzorgen dienen in acht te worden genomen bij patiënten met nierfunctiestoornissen of die diuretica gebruiken (zie rubriek 4.4).

Bloeddruk en nierfunctie dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd zowel voor als na het begin van de behandeling met enalaprilmaleaat (zie rubriek 4.4), omdat hypotensie en vervolgens nierfalen (minder vaak) gemeld zijn. Bij patiënten die met diuretica behandeld worden, moet de dosering indien mogelijk verlaagd worden voordat de behandeling met enalaprilmaleaat begint. Het optreden van hypotensie na de eerste dosis enalapril houdt niet in dat hypotensie zal terugkeren bij chronische behandeling met enalaprilmaleaat en belet voortgezet gebruik van het geneesmiddel niet. Het kaliumgehalte in het serum en de nierfunctie dienen ook te worden gecontroleerd.

#### Dosering bij nierinsufficiëntie

Over het algemeen dient het interval tussen de tijdstippen van toedienen van enalaprilmaleaat te worden verlengd en/of 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. Enalaprilmaleaat is dialyseerbaar. De dosering op niet-dialysedagen dient aangepast te worden op geleide van de respons van de bloeddruk.

#### Gebruik bij ouderen

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

#### Pediatrische patiënten

Voor patiënten die tabletten kunnen inslikken, dient de dosis per individu aangepast te worden op basis van patiëntenprofiel en de respons van de bloeddruk. De aanbevolen aanvangsdosis is 2,5 mg voor patiënten van 20 tot <50 kg en 5 mg voor patiënten ≥50 kg. Enalaprilmaleaat Sandoz wordt eenmaal per dag gegeven. De

dosering dient aangepast te worden aan de behoeften van de patiënt tot een maximum van 20 mg per dag voor patiënten van 20 tot <50 kg en 40 mg voor patiënten  $\geq 50$  kg (zie rubriek 4.4).

Enalaprilmaleaat wordt niet aanbevolen voor neonaten en voor pediatrische patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, omdat daarvoor geen gegevens beschikbaar zijn.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor andere ACE-remmers.
- Geschiedenis van angio-oedeem in associatie met eerdere behandeling met ACE-remmers.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Tweede of derde trimester van zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Enalaprilmaleaat Sandoz 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 enalaprilmaleaat 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

Symptomatische hypotensie komt bij patiënten met een ongecompliceerde hypertensie zelden voor. Bij hypertensieve patiënten die enalaprilmaleaat krijgen, zal symptomatische hypotensie eerder voorkomen als de patiënt een volumedepletie heeft als gevolg van bijv. diuretica, een 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. De kans hierop is groter bij patiënten met een ernstigere mate van hartfalen, weerspiegeld in het gebruik van hoge doses lisdiuretica, of bij patiënten met hyponatriëmie of een verminderde nierfunctie. Bij deze patiënten dient de behandeling gestart te worden onder zorgvuldige medische supervisie, en de patiënten dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd wanneer de dosering enalaprilmaleaat en/of diuretica wordt veranderd. Deze overwegingen gelden ook voor patiënten met ischemische hartziekte of cerebrovasculaire ziekte, bij wie een overmatige daling van de bloeddruk zou kunnen leiden tot een mycardinfarct of een cerebrovasculair accident.

Als er hypotensie ontstaat, dient de patiënt op de rug gelegd te worden en kan intraveneuze toediening van normale natriumchloride-oplossing nodig zijn. Een voorbijgaande hypotensie is geen contra-indicatie voor verdere doses, die kunnen normaal gesproken zonder problemen worden gegeven zodra de bloeddruk verhoogd is na volumeverhoging.

Bij sommige patiënten met hartfalen, die een normale of lage bloeddruk hebben, kan een verdere verlaging van de systemische bloeddruk optreden met enalaprilmaleaat. Dit effect kan men verwachten, en is meestal geen reden om de behandeling te stoppen. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan een verlaging van de dosering en/of stoppen van de behandeling met het diureticum en/of enalaprilmaleaat nodig zijn.

#### Aorta- of mitralisklepstenose/hypertrofe cardiomyopathie

Zoals geldt voor alle vasodilatoren dienen ACE-remmers met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met obstructie van de linker ventrikelklep en uitstroombaan; in gevallen van cardiogene shock en hemodynamisch significante obstructie dienen ze niet gegeven te worden.

#### Nierfunctiestoornis

In geval van nierfunctiestoornis (creatinineklaring <80 ml/min) dient de aanvangsdosis enalaprilmaleaat aangepast te worden aan de creatinineklaring van de patiënt (zie rubriek 4.2) en vervolgens op geleide van de respons van de patiënt op de behandeling. Standaardcontrole van kalium en creatinine is bij deze patiënten een onderdeel van normaal medisch handelen.

Vooral bij patiënten met ernstig hartfalen of een onderliggende nierziekte, inclusief stenose van de nierslagader, is nierfalen beschreven in verband met het gebruik van enalaprilmaleaat. Als dit snel herkend en op de juiste wijze behandeld wordt, is het nierfalen als gevolg van de behandeling met enalaprilmaleaat meestal reversibel.

Bij sommige patiënten met hypertensie die geen duidelijke bestaande nierziekte hadden, ontstond er een verhoging van het ureum- en creatininegehalte in het bloed als enalaprilmaleaat tegelijk met een diureticum werd gegeven. Dosisverlaging van enalaprilmaleaat en/of stoppen met het diureticum kunnen nodig zijn. In deze situatie moet de mogelijkheid van onderliggende stenose van de nierslagader overwogen worden (zie rubriek 4.4, renovasculaire hypertensie).

#### Renovasculaire hypertensie

Er bestaat een verhoogde kans op hypotensie en nierinsufficiëntie als patiënten met bilaterale stenose van de nierslagader of stenose van de arterie naar de enige werkende nier worden behandeld met ACE-remmers. Er kan een verlies van nierfunctie optreden, met slechts geringe veranderingen in het creatininegehalte in het serum. Bij deze patiënten dient de behandeling onder strikt medisch toezicht ingesteld te worden, met lage doseringen, een zorgvuldige titratie en controle van de nierfunctie.

#### Niertransplantatie

Er is geen ervaring met de toediening van enalaprilmaleaat bij patiënten met een recente niertransplantatie. Behandeling met enalaprilmaleaat wordt daarom niet aanbevolen.

#### Leverfalen

ACE-remmers zijn zelden in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatiche geelzucht of hepatitis en kan leiden tot fulminante levernecrose en (soms) de dood. Het mechanisme van dit syndroom is onbekend. Patiënten die ACE-remmers krijgen en geelzucht ontwikkelen, of een uitgesproken stijging van leverenzymen, moeten stoppen met de ACE-remmer en de juiste medische follow-up krijgen.

#### Neutropenie/agranulocytose

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die ACE-remmers krijgen. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicerende factoren komt neutropenie zelden voor. Enalaprilmaleaat moet met de grootste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met collageenvaatziekte, immunosuppressie therapie, behandeling met allopurinol of procaïnamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, vooral als de nierfunctie al verminderd is. Enkele patiënten krijgen ernstige infecties, die in een paar gevallen niet reageerden op intensieve antibioticabehandeling. Als

enalaprilmaleaat bij zulke patiënten gebruikt wordt, wordt periodieke controle van de hoeveelheid witte bloedcellen aangeraden, en patiënten moet verteld worden dat ze ieder teken van infectie moeten melden.

#### Overgevoeligheid/angio-oedeem

Angio-oedeem van het gezicht, de ledematen, lippen, tong, glottis en/of strottenhoofd is gemeld bij patiënten die behandeld werden met angiotensine-conversie-enzym-remmers, waaronder enalaprilmaleaat. Dit kan op ieder moment tijdens de behandeling optreden.

In dergelijke gevallen dient enalaprilmaleaat onmiddellijk gestopt te worden en de juiste controlematregelen genomen om er zeker van te zijn dat de symptomen volledig verdwenen zijn voordat de patiënt ontslagen wordt. Zelfs in die gevallen waarbij alleen de tong gezwollen is, zonder ademhalingsproblemen, kunnen patiënten langdurige observatie nodig hebben, omdat behandeling met antihistaminica en corticosteroiden mogelijk niet voldoende is.

In zeer zeldzame gevallen is overlijden gemeld als gevolg van angio-oedeem in samenhang met strottenhoofd- of tongoedeem. Patiënten bij wie de tong, glottis of het strottenhoofd aangedaan is, zullen waarschijnlijk last krijgen van een luchtwegobstructie, vooral diegenen met luchtwegchirurgie in de anamnese. In geval van betrokkenheid van de tong, glottis of het strottenhoofd, wat waarschijnlijk luchtwegobstructie zal veroorzaken, moet onmiddellijk de juiste behandeling ingesteld worden. Hieronder kan vallen het toedienen van subcutane adrenaline-oplossing 1:1000 (0,3 tot 0,5 ml) en/of het nemen van de juiste maatregelen om de luchtweg open te houden.

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 enalaprilmaleaat worden gestart. Behandeling met enalaprilmaleaat 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 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.

Er is gemeld dat negroïde patiënten die ACE-remmers krijgen, een hogere incidentie van angio-oedeem hebben dan niet-negroïde patiënten.

Patiënten met een geschiedenis van angio-oedeem zonder verband met ACE-remmers hebben mogelijk een verhoogd risico op angio-oedeem tijdens behandeling met een ACE-remmer (zie ook rubriek 4.3).

#### Anafylactoïde reacties tijdens Hymenoptera-desensibilisatie

In zeldzame gevallen hebben patiënten die ACE-remmers kregen tijdens desensibilisatie met Hymenoptera-gif levensbedreigende anafylactoïde reacties gekregen. Deze reacties werden vermeden door voor iedere desensibilisatie tijdelijk de behandeling met de ACE-remmer te stoppen.

#### Anafylactoïde reacties tijdens LDL-afereze

In zeldzame gevallen hebben patiënten die ACE-remmers kregen tijdens low-density-lipoprotein (LDL)-afereze met dextraansulfaat levensbedreigende anafylactoïde reacties gekregen. Deze reacties werden vermeden door voor iedere afereze tijdelijk de behandeling met de ACE-remmer te stoppen.

#### Hemodialysepatiënten

Anafylactoïde reacties zijn gemeld bij patiënten die met high-fluxmembranen (bijv. AN69<sup>®</sup>) gedialyseerd werden en tegelijkertijd behandeld werden met een ACE-remmer. Bij deze patiënten dient het gebruik van een ander soort dialysemembraan of een andere klasse antihypertensivum overwogen te worden.

#### Hypoglykemie

Diabetespatiënten die met orale antidiabetica of insuline behandeld worden, en starten met een ACE-remmer moet verteld worden om goed op hypoglykemie te controleren vooral tijdens de eerste maand van de gecombineerde behandeling. (zie rubriek 4.5).

#### Hoest

Hoesten werd gemeld bij het gebruik van ACE-remmers. Het is typisch een niet-productieve, hardnekkige hoest die verdwijnt nadat de behandeling beëindigd wordt. Door een ACE-remmer veroorzaakte hoest dient te worden overwogen als onderdeel van de differentiaaldiagnose van hoesten.

#### Chirurgische ingrepen/anesthesie

Bij patiënten die een ingrijpende operatie moeten ondergaan of die tijdens de anesthesie middelen krijgen die hypotensie veroorzaken, blokkeert enalapril de vorming van angiotensine II als gevolg van het compensatoir vrijkomen van renine. Als hypotensie optreedt en aan dit mechanisme wordt toegeschreven, kan het verholpen worden door volume-expansie.

#### Hyperkaliëmie

Bij sommige patiënten die met ACE-remmers zijn behandeld, waaronder enalapril, zijn verhogingen van het serumkalium waargenomen. 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, verslechtering van de nierfunctie, leeftijd meer dan 70 jaar, met diabetes mellitus, bijkomende voorvallen, met name dehydratie, acute hartdecompensatie, metabole acidose en bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica (zoals spironolacton, eplerenone, triamteren of amiloride), of gebruik van andere geneesmiddelen die gepaard gaan met een verhoging van het serumkalium (bijvoorbeeld heparine, trimethoprim of co-trimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumbevattende zoutvervangers kan, vooral bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, tot een aanzienlijke verhoging van het serumkalium leiden. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale aritmieën 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. 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

Het combineren 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.

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

### Lactose

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit middel niet gebruiken.

### Natrium

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

### Pediatrische patiënten

De ervaring op het gebied van werkzaamheid en veiligheid bij hypertensieve kinderen >6 jaar oud is beperkt en voor andere indicaties is er geen ervaring. Beperkte farmacokinetische gegevens bij kinderen ouder dan 2 maanden zijn beschikbaar (zie ook rubrieken 4.2, 5.1 en 5.2). Enalaprilmaleaat wordt niet aanbevolen voor kinderen voor andere indicaties dan hypertensie.

Enalaprilmaleaat wordt niet aanbevolen voor neonaten en pediatrische patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid  $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , aangezien 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 anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

### Etnische verschillen

Net als andere angiotensine-conversie-enzym-remmers lijkt enalaprilmaleaat minder werkzaam te zijn in het verlagen van de bloeddruk bij negroïde mensen dan bij non-negroïden, mogelijk door een hogere prevalentie van een lage reninestatus in de negroïde hypertensieve populatie.

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

### Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) met ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren

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 kaliumbevattende zoutvervangers

ACE-remmers verminderen het door diuretica veroorzaakte verlies aan kalium. Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met enalaprilmaleaat worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplenerone, triamtereen of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van enalaprilmaleaat met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van enalaprilmaleaat en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel (zie rubriek 4.4).

#### Diuretica (thiazide- of lisdiuretica)

Voorafgaande behandeling met hoge doses diuretica kan leiden tot een volumedepletie en het risico op hypotensie wanneer de behandeling met enalapril begonnen wordt (zie rubriek 4.4). De bloeddrukverlagende effecten kunnen verminderd worden door te stoppen met het diureticum, door het volume of de zoutopname te verhogen of door de behandeling te beginnen met een lage dosering enalapril.

#### 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).

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

#### Andere bloeddrukverlagende middelen

Gelijktijdig gebruik van deze middelen kan het bloeddrukverlagende effect van enalapril versterken. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten, of andere vasodilatoren, kan de bloeddruk nog verder verlagen.

#### Lithium

Reversibele verhogingen van de lithiumconcentratie in het serum en de lithiumtoxiciteit zijn gemeld tijdens gelijktijdig gebruik van lithium met ACE-remmers. Gelijktijdig gebruik van thiazide-diuretica kan de lithiumspiegel nog verder doen stijgen en het risico van lithiumtoxiciteit met ACE-remmers verhogen. Het gebruik van enalapril met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt, dient de lithiumspiegel in het serum zorgvuldig gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

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

Gelijktijdig gebruik van bepaalde anesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met ACE-remmers kan leiden tot een verdere daling van de bloeddruk (zie rubriek 4.4).

#### Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), waaronder selectieve cyclo-oxygenase-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 (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 acute nierfunctiestoornis 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 zoals enalaprilmaleaat worden behandeld.

#### Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen het bloeddrukverlagende effect van ACE-remmers verminderen.

#### Antidiabetica

Epidemiologische onderzoeken wijzen erop dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insuline, orale hypoglykemische middelen) een versterking van het bloedglucoseverlagende effect kan veroorzaken, met gevaar van hypoglykemie. Dit verschijnsel leek vaker op te treden tijdens de eerste weken van de gecombineerde behandeling en bij patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

#### 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.

#### Alcohol

Alcohol versterkt het bloeddrukverlagende effect van ACE-remmers.

#### Acetylsalicylzuur, thrombolytica en bètablokkers

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

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

## Zwangerschap

**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 gecontraïndiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).**

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de kans op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie. 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 aan ledematen, craniofaciale misvormingen en hypoplastische longontwikkeling. Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie 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 Enalaprilmaleaat Sandoz tablet 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 Enalaprilmaleaat Sandoz tablet 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 bedienen

Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines moet rekening gehouden worden met het feit dat de stof soms duizeligheid en vermoeidheid kan veroorzaken.

## 4.8 Bijwerkingen

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

**Tabel 3: Bijwerkingen van enalapril**

Stelsel/ Orgaanklassen	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1000 tot	Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare
---------------------------	-----------------------	---------------------------------	--------------------------	--	-----------------------------	---

			< 1/100)			gegevens niet worden bepaald)
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			anemie (waaronder aplastisch en hemolytisch)	neutropenie, vermindering van hemoglobine, vermindering van hematocriet, thrombocytopenie, agranulocytose, beenmergdepressie, pancytopenie, lymfadenopathie, autoimmuunziekten		
<b>Endocriene aandoeningen</b>						syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			hypoglykemie (zie rubriek 4.4)			
<b>Psychische stoornissen</b>		depressie	verwarring, slapeloosheid, zenuwachtigheid	abnormale dromen, slaapstoornissen		
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	duizeligheid	Hoofdpijn, syncope, smaakverandering	slaperigheid, paresthesie, vertigo			
<b>Oogaandoeningen</b>	wazig zien					
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>			tinnitus			
<b>Hart-</b>		pijn op de	palpataties,			

<b>aandoeningen</b>		borst, ritmestoornissen, angina pectoris, tachycardie	myocardinfarct of cerebrovasculair accident*, mogelijk als gevolg van excessieve hypotensie in patiënten die een groot risico lopen (zie rubriek 4.4)			
<b>Bloedvat-aandoeningen</b>		hypotensie (waaronder orthostatische hypotensie)	blozen, orthostatische hypotensie	verschijnsel van Raynaud		
<b>Adeemhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>	hoest	dyspnoe	rinorroe, keelpijn en heesheid, bronchospasmen / astma	longinfiltraten, rhinitis, allergische alveolitis / eosinofiele longontsteking		
<b>Maagdarmstelsel-aandoeningen</b>	misleelijkheid	diarree, buikpijn	ileus, pancreatitis, braken, dyspepsie, constipatie, anorexia, maagirritatie, droge mond, maagzweer	stomatitis / aften, glossitis	intestinaal angio-oedeem	
<b>Lever- en gal-aandoeningen</b>				leverfalen, hepatitis – hepatocellulair of cholestatisch, hepatitis met necrose, cholestase		

				(inclusief geelzucht)		
<b>Huid- en onderhuid- aandoeningen</b>		rash, overgevoe- ligheid/an- gioneuro- tisch oedeem: angio- oedeem van het gezicht, de ledematen, lippen, tong, glossitis en/of strotten- hoofd is gemeld (zie rubriek 4.4)	diaforese, pruritus, urticaria, alopecia	erythema multiforme, Stevens- Johnson syndroom, exfoliative dermatitis, toxische epidermale necrolyse, pemphigus, erythrodermie		Een symptoom- complex is gemeld dat enkele of alle van de volgende symptomen kan omvatten: koorts, serositis, vasculitis, myalgie/myositis, artralgie/artritis, positieve ANA, verhoogde bezinkingssnel- heid, eosinofilie en leukocytose. Rash, fotosensibiliteit of andere dermatologische verschijnselen kunnen zich voordoen.
<b>Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoening</b>			spier- krampen			
<b>Nier- en urine weg- aandoeningen</b>			nierfunctie- stoornis- sen, nierfalen, proteïnurie	oligurie		
<b>Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen</b>			impotentie	gynaeco- mastie		
<b>Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen</b>	asthenie	vermoeid- heid	malaise, koorts			
<b>Onderzoeken</b>		hyperka- liëmie, verhoging van het	verhoging van het bloed- ureum,	verhoging van lever- enzymen, verhoging		

		serum- creatinine	hypona- triëmie	van het serum- bilirubine		
--	--	----------------------	--------------------	---------------------------------	--	--

\* Incidenties vergelijkbaar met die in de groepen met placebo en actieve comparator in het 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**

Er is weinig bekend over overdosering bij de mens. De meest opvallende verschijnselen van overdosering die tot op heden zijn gemeld zijn uitgesproken hypotensie, die ongeveer 6 uur na inname begint, tegelijk met een blokkering van het renine-angiotensinesysteem, en stupor. Symptomen die samenhangen met overdosering met ACE-remmers omvatten o.a. circulatoire shock, stoornissen in de hoeveelheid elektrolyten, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitations, bradycardie, duizeligheid, angst, en hoesten. Er zijn na inname van 300 mg en 440 mg enalapril, enalaprilconcentraties in het serum gemeten die respectievelijk 100 en 200 maal hoger waren dan normaal gezien worden na therapeutische doseringen.

De aanbevolen behandeling van een overdosis is een intraveneuze infusie van een normale natriumchloride-oplossing. Als hypotensie optreedt, dient de patiënt in een shockpositie geplaatst te worden. Er kan ook, indien beschikbaar, overwogen worden te behandelen met angiotensine II infusie en/of intraveneuze catecholamines. Als de inname kortgeleden gebeurd is, dienen maatregelen genomen te worden die als doel hebben enalaprilmaleaat uit het lichaam te verwijderen (bijv. emese, maagspoeling, toediening van absorptentia, en natriumsulfaat). Enalaprilconcentraties kan met hemodialyse uit de bloedbaan worden verwijderd (zie rubriek 4.4). Bij therapieresistente bradycardie is het gebruik van een pacemaker aangewezen. Vitale functies, serumelektrolyten en creatinineconcentratie dienen voortdurend gecontroleerd te worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: Angiotensine-conversie-enzym-remmers. ATC code: C 09 AA 02

Enalaprilmaleaat Sandoz (enalaprilmaleaat) is het maleaatzout van enalapril, een derivaat van twee aminozuren, L-alanine en L-proline. Een angiotensine-conversie-enzym (ACE) is een peptidyl-dipeptidase dat de omzetting van angiotensine I naar de bloeddrukverhogende stof angiotensine II katalyseert. Na absorptie wordt enalapril gehydrolyseerd tot enalaprilconcentraties, dat ACE remt. Remming van ACE resulteert in een verlaagde concentratie van angiotensine II in het plasma, wat weer leidt tot een verhoogde activiteit van renine in het plasma (vanwege het feit dat er geen negatieve feedback meer is door de vrijgekomen renine), en de afgifte van aldosteron wordt verlaagd.

ACE is identiek aan kininase II. Op deze manier kan enalapril ook de afbraak van bradykinine, een krachtige peptide die de bloeddruk verlaagt, blokkeren. Het is echter nog niet bekend welke rol dit speelt bij de therapeutische effecten van enalaprilmaleaat.

#### Werkingsmechanisme

Hoewel wordt aangenomen dat het mechanisme waardoor enalaprilmaleaat de bloeddruk verlaagt vooral gebaseerd is op de suppressie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, werkt enalapril zelfs bloeddrukverlagend bij patiënten met hypertensie bij wie de renineconcentratie laag is.

#### Farmacodynamische effecten

Toediening van enalapril aan patiënten met hypertensie leidt tot een verlaging van de bloeddruk zowel in liggende als in staande houding, zonder dat de hartslag beduidend toeneemt.

Symptomatische orthostatische hypotensie komt niet vaak voor. Bij een aantal patiënten kan er een behandeling van diverse weken nodig zijn voordat een optimale bloeddrukdaling wordt bereikt. Een abrupte staking van de behandeling met enalapril ging niet samen met een snelle bloeddrukstijging.

Meestal treedt een effectieve remming van de ACE-activiteit op binnen 2 tot 4 uur na orale toediening van een eenmalige dosis enalapril. Gewoonlijk werd het begin van de bloeddrukverlagende werking na 1 uur waargenomen, en de grootste bloeddrukdaling werd 4 tot 6 uur na toediening verkregen. Het hangt van de dosis af hoe lang het effect blijft bestaan. Bij de aanbevolen doseringen bleken de bloeddrukverlagende en hemodynamische effecten echter ten minste 24 uur aanwezig te blijven.

Bij hemodynamisch onderzoek bij patiënten met essentiële hypertensie ging de bloeddrukverlaging gepaard met een verlaging van de weerstand in de perifere arteriën, een groter hartminuutvolume, en weinig of geen veranderingen in de hartslagfrequentie. Na toediening van enalapril nam de renale doorbloeding toe; de glomerulaire filtratiesnelheid veranderde niet. Er waren geen aanwijzingen voor retentie van natrium of water. Bij patiënten die voor de behandeling een lage glomerulaire filtratiesnelheid hadden, nam deze snelheid echter meestal toe.

In kortdurende klinische onderzoeken bij patiënten met en zonder diabetes met nierziekte werd een verlaging van albuminurie, IgG-secretie in de urine en totaal urine-eiwit gezien na toediening van enalapril.

Als enalaprilmaleaat samen met thiazide-diuretica gegeven wordt, is het bloeddrukverlagende effect ten minste additief. Enalapril kan mogelijk de ontwikkeling van hypokaliëmie, veroorzaakt door thiazidediuretica, verminderen of voorkomen.

Bij patiënten met hartfalen die met digitalis en diuretica werden behandeld, ging de behandeling met enalapril (oraal of parenteraal) gepaard met een verlaging van de perifere weerstand en de bloeddruk. Het hartminuutvolume nam toe, terwijl de hartslagfrequentie afnam (die gewoonlijk verhoogd is bij patiënten met hartfalen). De pulmonale capillaire wiggedruk nam ook af. Er ontstond een gunstig effect op de ergometrie en op de ernst van het hartfalen volgens de criteria van de NYHA (New York Heart Association). Deze effecten bleven aanwezig bij een chronische behandeling.

Bij patiënten met een licht tot matig hartfalen vertraagde enalapril de progressieve dilatatie/vergroting van het hart en het hartfalen, zoals bleek uit een verlaagd eind-diastolisch en systolisch volume van het linker ventrikel en een verbetering van de ejectionfracctie.



### 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 multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek (SOLVD Prevention trial) werd een populatie met asymptomatische disfunctie van het linker ventrikel (LVEF <35%) onderzocht. 4228 patiënten werden verdeeld in een groep die placebo kreeg (n=2117) en een groep die enalapril kreeg (n=2111). In de placebogroep kregen 818 patiënten hartfalen of overleden ze (38.6%) vergeleken met 630 in de enalaprilgroep (29.8%) (risicoverlaging: 29%; 95% CI: 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 verslechterend hartfalen (risicoverlaging: 20%; 95% CI: 9-30%; p<0.001).

In een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek (SOLVD Treatment trial) werd een populatie met symptomatisch congestief hartfalen als gevolg van systolische disfunctie (ejectiefractie <35%) onderzocht. 2569 patiënten die conventioneel behandeld werden voor hartfalen, werden aselect verdeeld in een groep die placebo kreeg (n=1284) en een groep die enalapril kreeg (n=1285). Er waren 510 sterfgevallen in de placebogroep (39.7%) vergeleken met 452 in de enalaprilgroep (35.2%) (risicoverlaging: 16%; 95% CI: 5-26%; p=0.0036). Er waren 461 cardiovasculaire sterfgevallen in de placebogroep vergeleken met 399 in de enalaprilgroep (risicoverlaging: 18%; 95% CI: 6-28%; p<0.002), voornamelijk als gevolg van een verlaging van het aantal sterfgevallen als gevolg van progressief hartfalen (251 in de placebogroep tegen 209 in de enalaprilgroep, risicoverlaging: 22%; 95% CI: 6-35%).

Minder patiënten zijn overleden of werden gehospitaliseerd wegens verslechterend hartfalen (736 in de placebogroep en 613 in de enalaprilgroep; risicoverlaging: 26%; 95% CI: 18-34%;  $p < 0.0001$ ). In het SOLVD-onderzoek als geheel verminderde enalaprilmaleaat het risico op myocardinfarct in patiënten met disfunctie van het linker ventrikel met 23% (95% CI: 11-34%;  $p < 0.001$ ) en het risico op ziekenhuisopname wegens onstabiele angina pectoris met 20% (95% CI: 9-29%;  $p < 0.001$ ).

#### Pediatrische patiënten

Er is weinig ervaring met het gebruik van enalapril bij hypertensieve pediatrische patiënten >6 jaar. In een klinisch onderzoek bij 110 hypertensieve pediatrische patiënten 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 dagelijks 0,625, 2,5 of 20 mg enalapril en patiënten die  $\geq 50$  kg wogen dagelijks 1,25, 5 of 40 mg enalapril. Eenmaal daagse toediening van enalapril verlaagde de minimumbloeddruk op een dosisafhankelijke manier. De dosisafhankelijke bloeddrukverlagende werking van enalapril werd in alle subgroepen gezien (leeftijd, Tanner-stadium, geslacht, ras). De laagste bestudeerde doses, 0,625 mg en 1,25 mg, overeenkomend met een gemiddelde van 0,02 mg/kg eenmaal daags, leken echter geen consistent bloeddrukverlagend effect te geven. De maximale bestudeerde dosis was 0,58 mg/kg (tot 40 mg) eenmaal daags. Het bijwerkingenprofiel verschilt bij pediatriche patiënten niet van dat bij volwassen patiënten.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Oraal ingenomen enalapril wordt snel geabsorbeerd, waarbij de hoogste enalaprilconcentraties in het serum binnen een uur optreden. Gebaseerd op urinemetingen is de absorptie van enalapril uit een oraal ingenomen enalaprilmaleaat tablet ongeveer 60%. De absorptie van enalaprilmaleaat wordt niet beïnvloed door gelijktijdige inname van voedsel.

Na absorptie wordt oraal enalapril snel grotendeels gehydrolyseerd naar enalapriilaat, een sterke remmer van het angiotensine-conversie-enzym. De piekconcentratie van enalapriilaat in het serum treedt op ongeveer 4 uur na een orale dosis van enalapril tablet. De effectieve accumulatiehalfwaardetijd van enalapriilaat na meervoudige doses oraal enalapril is 11 uur. Bij patiënten met een normale nierfunctie werden steady-state serumconcentraties van enalapriilaat na 4 dagen van behandeling bereikt.

### Distributie

In het therapeutisch relevante concentratiebereik komt de humane plasma eiwitbinding van enalapriilaat niet boven 60%.

### Biotransformatie

Behalve de conversie naar enalapriilaat zijn er geen aanwijzingen voor een significant metabolisme van enalapril.

### Eliminatie

Enalapriilaat wordt hoofdzakelijk renaal uitgescheiden. De belangrijkste bestanddelen in de urine zijn enalapriilaat (ongeveer 40% van de dosis) en onveranderd enalapril (ongeveer 20%).

### Nierfunctiestoornissen

De blootstelling aan enalapril en enalapriilaat is verhoogd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 40-60 ml/min) was de steady-state AUC van enalapriilaat na toediening van 5 mg eenmaal daags ongeveer tweemaal zo hoog als bij patiënten met een

normale nierfunctie. Bij ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring  $\leq 30$  ml/min) was de AUC ongeveer achtmaal verhoogd. De effectieve halfwaardetijd van enalaprialaat na meervoudige doses enalaprilmaleaat is bij deze mate van nierinsufficiëntie verlengd en de tijd tot steady state vertraagd (zie rubriek 4.2). Enalaprialaat kan door hemodialyse uit de algemene circulatie verwijderd worden. De dialyseklaring is 62 ml/min.

#### Pediatrische patiënten

Een farmacokinetisch onderzoek naar meervoudige doses is uitgevoerd bij 40 hypertensieve mannelijke en vrouwelijke pediatrische patiënten van 2 maanden tot 16 jaar oud. De dagelijkse orale toediening lag tussen 0,07 en 0,14 mg/kg enalaprilmaleaat. Er waren geen grote verschillen in de farmacokinetiek van enalaprialaat bij kinderen vergeleken met historische gegevens bij volwassenen. De gegevens wijzen op een toename van de AUC (genormaliseerd naar dosis per lichaamsgewicht) bij toename van de leeftijd; een toename van de AUC wordt echter niet waargenomen als de gegevens genormaliseerd worden naar lichaamsoppervlak. In steady state was de gemiddelde effectieve accumulatiehalfwaardetijd van enalaprialaat 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  $\mu\text{g/l}$  (range tussen 0,54 en 5,9  $\mu\text{g/l}$ ) op 4 tot 6 uur na de dosis. De hoogste melkconcentratie van enalaprialaat lag gemiddeld op 1,7  $\mu\text{g/l}$  (range tussen 1,2 en 2,3  $\mu\text{g/l}$ ); de hoogste concentraties traden op verschillende momenten op in een tijdspanne 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 2  $\mu\text{g/l}$  en ongeveer 9 uur na de dosis een hoogste melkconcentratie van enalaprialaat van 0,75  $\mu\text{g/l}$ . De totale hoeveelheden enalapril en enalaprialaat die gedurende 24 uur in de melk werden gemeten, waren respectievelijk 1,44  $\mu\text{g/l}$  en 0,63  $\mu\text{g/l}$ .

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

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

Bij conventioneel onderzoek naar de veiligheid, de toxiciteit na inname van meerdere doses, de genotoxiciteit en de mogelijke carcinogeniteit hebben preklinische gegevens aangetoond dat er geen speciale gevaren zijn voor de mens. Onderzoek naar reproductietoxiciteit wijst erop dat enalapril geen effect heeft op de fertiliteit en het aantal nakomelingen bij ratten, en niet teratogeen is. In een onderzoek waarbij vrouwelijke een dosering kregen, gestart voor de paring en gedurende de hele zwangerschap, werd een toegenomen incidentie van sterfgevallen bij de jonge ratten gevonden tijdens de lactatie. Het is bekend dat deze stof de placenta passeert en in de melk uitgescheiden wordt. Het is bewezen dat angiotensine-conversie-enzymremmers als klasse toxisch te zijn voor de foetus (beschadigingen en/of de dood van de foetus veroorzaken) als het middel in het tweede of derde trimester van de zwangerschap wordt toegediend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Microkristallijne cellulose

Crospovidon  
Lactose monohydraat  
Magnesiumstearaat  
Povidon (K30)  
Natriumhydroxide

## **6.2 Gevallen van onvereenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Al/OPA/Al/PVC-blisterverpakking:

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

PE tabletcontainer:

De container zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht en vocht.

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

Al/OPA/Al/PVC-blisterverpakking

Verpakkingsgrootten:

5 mg: 20, 28, 30, 50, 50x1, 100, 250 en 500 tabletten.

10 mg en 20 mg: 20, 28, 30, 50, 50x1, 100 en 250 tabletten.

Polyethyleen tabletcontainer met verzegelde polypropyleen schroefdop en een droogmiddel.

Verpakkingsgrootten:

5 mg: 20, 28, 30, 50, 50x1, 100, 250 en 500 tabletten.

10 mg en 20 mg: 20, 28, 30, 50, 50x1, 100 en 250 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

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

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

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
1327 AH Almere  
Nederland

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

RVG 24515 (5 mg)  
RVG 24516 (10 mg)  
RVG 24517 (20 mg).

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 november 1999  
Datum van laatste verlenging: 12 augustus 2006

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.8 en 5.1: 6 november 2019