

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enalapril Maleaat Mylan 5 mg, tabletten
Enalapril Maleaat Mylan 10 mg, tabletten
Enalapril Maleaat Mylan 20 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Enalapril Maleaat Mylan 5 mg, tabletten:
Elke tablet bevat 5 mg enalaprilmaleaat.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 146,30 mg lactose monohydraat.

Enalapril Maleaat Mylan 10 mg, tabletten:
Elke tablet bevat 10 mg enalaprilmaleaat.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 139,90 mg lactose monohydraat.

Enalapril Maleaat Mylan 20 mg, tabletten:
Elke tablet bevat 20 mg enalaprilmaleaat.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 128,99 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Enalapril Maleaat Mylan 5 mg zijn witte, biconvexe, afgerond driehoekige tabletten met aan de ene zijde de inscriptie “5” boven “G” en aan de andere zijde een breukgleuf. De tabletten zijn ongeveer 9 mm lang, 9 mm breed en 4 mm dik.

Enalapril Maleaat Mylan 10 mg zijn roestrode, biconvexe, afgerond driehoekige tabletten met aan de ene zijde de inscriptie “10” boven “G” en aan de andere zijde een breukgleuf. De tabletten zijn ongeveer 9 mm lang, 9 mm breed en 4 mm dik.

Enalapril Maleaat Mylan 20 mg zijn perzikkleurige, biconvexe, afgerond driehoekige tabletten met aan de ene zijde de inscriptie “20” boven “G” en aan de andere zijde een breukgleuf. De tabletten zijn ongeveer 9 mm lang, 9 mm breed en 4 mm dik.

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 aan de respons op de bloeddruk.

Pediatrie

Er is beperkte ervaring in klinische onderzoeken met het gebruik van enalapril bij pediatrische hypertensieve patiënten (zie rubrieken 4.4, 5.1 en 5.2).

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 wordt eenmaal daags toegediend. Bij milde hypertensie bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis 5 tot 10 mg. Bij patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijvoorbeeld renovasculaire hypertensie, zout- en/of volumedepletie, hartdecompensatie, of ernstige hypertensie) kan na de eerste dosis een sterke bloeddrukverlaging optreden. Bij dergelijke patiënten wordt een 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 worden stopgezet. De nierfunctie en het serumkalium moeten worden gecontroleerd.

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

Hartfalen/Asymptomatische linkerventrikeldysfunctie

Bij de behandeling van symptomatisch hartfalen wordt enalaprilmaleaat samen met diuretica en waar aangewezen met digitalis of bètablokkers toegepast. De aanvangsdosis van enalaprilmaleaat 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 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 dosis titratie van enalaprilmaleaat bij patiënten met hartfalen/asymptomatische linkerventrikeldysfunctie

Week	Dosis (mg/dag)
Week 1	Dagen 1-3: 2,5 mg/dag* in een enkele dosis Dagen 4-7: 5 mg/dag in twee verdeelde doses
Week 2	10 mg/dag in een enkele dosis of in twee verdeelde doses
Weken 3 en 4	20 mg/dag in een enkele dosis of in twee verdeelde doses

* Bijzondere voorzorgen moeten in acht worden genomen bij patiënten met een gestoorde 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 nauwlettend te worden gecontroleerd (zie 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij het gebruik”), 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 te worden verlaagd. Het optreden van hypotensie na de aanvangsdosis enalaprilmaleaat houdt niet in dat de hypotensie tijdens chronische behandeling met enalaprilmaleaat zal terugkeren en sluit voortgezet gebruik van het middel niet uit. Het serumkalium en de nierfunctie dienen ook te worden gecontroleerd.

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 (CrK) in ml/min	Aanvangsdosis in mg/dag
30 < CrK < 80 ml/min	5 – 10 mg
10 < CrK ≤ 30 ml/min	2,5 mg
CrK ≤ 10 ml/min	2,5 mg op dialysedagen*

* Zie rubriek 4.4. Enalapriilaat 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.).

Pediatriisch gebruik

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 aanvangsdosis 2,5 mg, bij patiënten ≥ 50 kg 5 mg. Enalaprilmaleaat wordt eenmaal daags gegeven. 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 wordt niet aanbevolen voor gebruik bij neonaten en bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min/1,73 m², omdat er geen gegevens beschikbaar zijn.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De opname van enalapril wordt niet beïnvloed door voedsel.

Let op: niet alle aanbevolen doses zijn beschikbaar van dit geneesmiddel, maar er zijn andere producten met een lagere dosis op de markt verkrijgbaar.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een andere ACE-remmer.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem in verband met eerdere behandeling met een ACE-remmer.
- Erfelijke of idiopatische angio-oedeem.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Enalapril met aliskiren bevattende producten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes of met nierafwijkingen (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie ook rubriek 4.5 en 5.1).

- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met enalapril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symptomatische hypotensie

Bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie wordt symptomatische hypotensie zelden gezien. Bij hypertensiepatiënten die enalaprilmaleaat 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 rubriek 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 gestoorde nierfunctie. Bij deze patiënten moet de behandeling onder medisch toezicht worden ingesteld en de patiënten moeten bij aanpassing van de dosis enalaprilmaleaat 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 fysiologisch zout per 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 een additionele verlaging van de systemische bloeddruk optreden. Dit effect is te verwachten en vormt in de regel geen reden de behandeling te staken. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan een verlaging van de dosering en/of staken van de toediening van het diureticum en/of enalaprilmaleaat 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 ventrikelkleppen of aorta en toediening moet worden vermeden bij cardiogene shock en hemodynamisch belangrijke obstructie.

Gestoorde nierfunctie

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

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

Bij sommige hypertensiepatiënten zonder zichtbaar eerder bestaand nierlijden is bij gelijktijdige toediening van enalapril en een diureticum verhoging van het bloedureum en het creatinine opgetreden. Mogelijk moet de dosering van enalapril worden verlaagd 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 aan patiënten bij wie onlangs een niertransplantatie is verricht. Behandeling met enalaprilmaleaat wordt daarom niet aanbevolen.

Leverfalen

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

Neutropenie/ agranulocytose

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 angiotensineconversie-enzymremmers, waaronder enalaprilmaleaat. Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen dient de toediening van enalaprilmaleaat 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 in de gevallen dat alleen de tong opgezwollen is, zonder ademnood, kunnen patiënten langdurig geobserveerd moeten worden omdat behandeling met antihistaminica en corticosteroiden mogelijk niet afdoende is.

Zeer zelden is een fatale afloop gemeld als gevolg van angio-oedeem in samenhang met oedeem van de larynx of tong. Patiënten bij wie de tong, glottis of larynx aangedaan is, hebben kans op luchtwegobstructie, vooral patiënten met luchtwegchirurgie in de voorgeschiedenis. Als de tong, glottis of larynx vermoedelijk een luchtwegobstructie zal veroorzaken, dient onmiddellijk een geschikte behandeling te worden ingesteld, waaronder een subcutane epinefrine-oplossing 1:1000 (0,3 tot 0,5 ml) en/of maatregelen om een open luchtweg te verzekeren.

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

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

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 enalapril worden gestart. Behandeling met enalapril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart. (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

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

Anafylactoïde reacties tijdens hymenoptera desensibilisatie

Het komt zelden voor dat patiënten die gedesensibiliseerd worden tegen 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 kort voor iedere desensibilisatie tijdelijk te stoppen.

Anafylactoïde reacties tijdens LDL-afereze

Het komt zelden voor dat patiënten die low density lipoprotein (LDL)-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 kort 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

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

Hoest

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

Serumkalium

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

Lithium

De combinatie van lithium en enalapril wordt over het algemeen niet aanbevolen (zie 4.5 “Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine aldosterone systeem (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.

Pediatrische populatie

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 ook rubriek 4.2 , 5.1 en 5.2).

Bij kinderen met andere indicaties dan hypertensie wordt enalaprilmaleaat niet aanbevolen.

Enalaprilmaleaat 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 en borstvoeding

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

Gebruik van enalapril tijdens de borstvoeding wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.6 en 5.2).

Etnische verschillen

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

Lactose

Enalaprilmaleaat Mylan bevat minder dan 150 mg lactose per tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

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

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).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (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 en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

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

Ciclosporine

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

Heparine

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

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/ anaesthetica/ narcotica

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

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

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen NSAIDs waaronder selectieve cyclooxygenase 2 (COX-2) remmers kunnen het effect van plaspillen en andere antihypertensie middelen verminderen. Daarom kan het antihypertensieve effect van angiotensine II receptor antagonisten of ACE-remmers worden afgezwakt door NSAID's waaronder selectieve COX-2-remmers.

De gelijktijdige toediening van NSAIDs (inclusief COX-2 remmers) en angiotensine II receptor antagonisten of ACE-remmers heeft een additief effect op de toename van het serumkalium en dit kan resulteren in een achteruitgang van de nierfunctie. Deze effecten zijn meestal reversibel. Zelden treedt er acute nierfunctiestoornis op, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zoals ouderen en patiënten met volumedepletie, waaronder zij die diuretica gebruiken). Daarom dient de combinatie met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met verminderde nierfunctie. Patiënten dienen adequaat gehydrateerd te zijn en de nierfunctie dient te worden gemonitord na de start van de gecombineerde behandeling en periodiek daarna.

Goud

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

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers afzwakken.

Antidiabetica

Epidemiologisch onderzoek maakt aannemelijk dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetische geneesmiddelen (insulines, orale hypoglykemica) het bloedglucoseverlagend effect kan versterken met een risico op hypoglykemie. De kans op dit fenomeen leek groter te zijn tijdens de eerste weken van gecombineerde behandeling en bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Alcohol

Alcohol versterkt het hypotensieve effect van ACE-remmers.

Acetylsalicylzuur, thrombolitica en β -blokkers

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

Pediatische populatie

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, oligohydramnion, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3).

Oligohydramnion bij de moeder, vermoedelijk voordoende als verminderde foetale nierfunctie, heeft plaatsgevonden en kan leiden tot contracturen van ledematen, craniofaciale misvormingen en hypoplastische longontwikkeling.

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

De beperkte beschikbare farmacokinetische gegevens laten zeer lage concentraties in de moedermelk zien (zie rubriek 5.2). Hoewel deze concentraties klinisch irrelevant lijken, wordt het gebruik van Enalapril Maleaat tijdens het geven van borstvoeding niet aanbevolen bij vroeggeborenen en in de eerste weken na de geboorte, omdat er een hypothetisch risico op cardiovasculaire en renale effecten bestaat en omdat er onvoldoende klinische ervaring is.

Als het kind wat ouder is, kan het gebruik van Enalapril Maleaat 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 of bedienen van machines moet er rekening mee worden gehouden dat er soms duizeligheid of vermoeidheid kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

De volgende ongewenste effecten zijn gemeld voor klinische onderzoeken met enalapril en postmarketingervaring:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Soms: anemie (inclusief aplastische en hemolytische)

Zelden: neutropenie, verlaging hemoglobine, verlaging hematocriet, trombocytopenie, agranulocytose, beenmergsuppressie, pancytopenie, lymfadenopathie, auto-immuunziekten.

Endocriene aandoeningen:

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: hypoglykemie (zie 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”, “Hypoglykemie”)

Psychische aandoeningen:

Vaak: depressie
Soms: verwardheid, slapeloosheid, nervositeit
Zelden: droomstoornis, slaapstoornissen

Zenuwstelselaandoeningen en psychische stoornissen:

Zeer vaak: duizeligheid
Vaak: hoofdpijn, syncope, smaakstoornis
Soms: slaperigheid, paresthesie, draaierigheid

Oogaandoeningen:

Zeer vaak: wazig zien

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Soms: tinnitus

Hartaandoeningen:

Vaak: pijn op de borst, ritmestoornissen, angina pectoris, tachycardie
Soms: hartkloppingen, myocardinfarct of cerebrovasculair accident*, mogelijk als gevolg van extreme hypotensie bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4)

* incidenties waren vergelijkbaar met die van placebo en actieve controle groepen tijdens klinische onderzoeken.

Bloedvataandoeningen:

Vaak: hypotensie (waaronder orthostatische hypotensie)
Soms: overmatig blozen, orthostatische hypotensie
Zelden: syndroom van Raynaud

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zeer vaak: hoest
Vaak: dyspnoe
Soms: rinorroe, keelpijn en heesheid, bronchospasme/astma
Zelden: longinfiltraten, rhinitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Zeer vaak: misselijkheid
Vaak: diarree, buikpijn
Soms: ileus, pancreatitis, braken, dyspepsie, obstipatie, anorexia, irritaties van de maag, droge mond, ulcus ventriculi
Zelden: stomatitis/aften, ontsteking van de tong
Zeer zelden: intestinaal angio-oedeem

Lever en galaandoeningen:

Zelden: leverinsufficiëntie, hepatitis – hepatocellulaire of cholestatische, hepatitis inclusief necrose, cholestase (inclusief geelzucht)

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: uitslag, overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem van het gelaat, de extremiteiten, de lippen, de tong, de glottis en/of de larynx is gemeld (zie

rubriek 4.4).

Soms: diaforese, pruritis, urticaria, alopecia
Zelden: erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson, exfoliatieve dermatitis, toxische epidermale necrolyse, pemphigus, erythrodermie
Niet bekend: er is melding gemaakt van een symptomencomplex dat enkele of alle van de volgende verschijnselen kan omvatten: koorts, serositis, vasculitis, myalgie/myositis, artralgie/artritis, een positieve ANA, een verhoogde bezinkingssnelheid, eosinofilie en leukocytose. Uitslag, lichtgevoeligheid of andere dermatologische verschijnselen kunnen optreden.

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen:

Soms: spierkramp

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: dysfunctie van de nier, nierfalen, proteïnurie

Zelden: oligurie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Soms: impotentie

Zelden: gynecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: asthenie

Vaak: vermoeidheid

Soms: malaise, koorts

Onderzoeken:

Vaak: hyperkaliëmie, verhoging van serumcreatinine

Soms: verhoging van bloedureumgehalte, hyponatriëmie

Zelden: verhoging van leverenzymen, verhoging van serumbilirubine

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 overdosering bij mensen zijn beperkt. Het opvallendste verschijnsel van overdosering dat tot dusverre is gemeld, is duidelijke hypotensie, die in samenhang met de blokkade van het renine-angiotensinesysteem ongeveer zes uur na inneming van de tabletten begint, en stupor. Symptomen in samenhang met een overdosering van ACE-remmers zijn ondermeer circulatoire shock, verstoring van het elektrolytenevenwicht, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitaties, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest. Na inneming van respectievelijk 300 en 440 mg enalapril zijn serum enalapriilaatconcentraties waargenomen die 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 fysiologische 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 kort tevoren is ingenomen, moeten maatregelen worden genomen om enalapriilmaleaat 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 groep: Angiotensine omzettend enzym (ACE) remmers, vlak ATC code: C09A A02

Werkingsmechanisme:

Enalaprilmaleaat is het maleaatzout van enalapril, een derivaat van twee aminozuren, L-alanine en L-proline. Het angiotensineconversie-enzym (ACE) is een peptidyldipeptidase, 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.

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

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

Pharmacodynamische effecten

Toediening van enalaprilmaleaat 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 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 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 met de urine en de uitscheiding van het totale eiwit in de urine.

Bij toediening tezamen met thiazidediuretica is de bloeddrukverlagende werking van enalaprilmaleaat tenminste additief. Enalaprilmaleaat 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 therapie met tabletten of injectie enalaprilmaleaat 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 (NYHA). 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 ejectiefractie.

Klinische werking 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 dysfunctie (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 tegen 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).

In zijn algemeenheid verminderde enalaprilmaleaat 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).

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.

Pediatrische populatie

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 ≥ 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 wogen 1,25, 5 of 40 mg enalapril/dag. Eenmaaldaagse toediening van enalapril verlaagde de dalwaarde van de bloeddruk op dosisafhankelijke wijze. De dosisafhankelijke bloeddrukverlagende werkzaamheid van enalapril was in alle subgroepen (leeftijd, Tanner-stadium, geslacht, etniciteit) consistent. De laagst onderzochte doses, 0,625 mg en 1,25 mg, overeenkomend met gemiddeld 0,02 mg/kg eenmaal daags, leken echter geen consistent antihypertensief effect te geven. De maximale onderzochte dosis was 0,58 mg/kg (tot 40 mg) eenmaal daags. Het bijwerkingenprofiel bij kinderen is niet anders dan dat welke bij volwassen patiënten wordt gezien.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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 multiple orale doses enalapril is de effectieve halfwaardetijd van enalapriilaat 11 uur. Bij patiënten met een normale nierfunctie werd de steady-state voor enalapriilaatserumconcentraties na 4 dagen behandeling bereikt.

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

De uitscheiding van enalapriilaat is voornamelijk renaal. De belangrijkste componenten in de urine zijn

enalaprilaat, wat ongeveer 40% van de dosis vertegenwoordigt en intact enalapril (ongeveer 20%).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enalapril en enalaprialaat verhoogd. Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 40-60 ml/min) was de AUC van enalaprialaat 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 \leq 30 mg/min) was de AUC ongeveer 8x verhoogd. De effectieve halfwaardetijd van enalaprialaat na herhaalde doses enalaprilmaleaat is bij deze mate van nierinsufficiëntie verlengd en de tijd tot de steady state is vertraagd (zie rubriek 4.2). Enalaprialaat kan door hemodialyse uit de algemene circulatie worden verwijderd. De dialyseklaring is 62 ml/min.

Pediatrische populatie

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 enalaprialaat bij kinderen. De gegevens wijzen op verhoging van de AUC (genormaliseerd voor dosis per lichaamsgewicht) met toenemende leeftijd; een verhoging in AUC wordt echter niet waargenomen als de gegevens worden genormaliseerd voor lichaamsoppervlak. Bij de steady state was de gemiddelde effectieve halfwaardetijd voor accumulatie van 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 μ g/l (range tussen 0,54 en 5,9 μ g/l) op 4 tot 6 uur na de dosis. De hoogste melkconcentratie van enalaprialaat lag gemiddeld op 1,7 μ g/l (range tussen 1,2 en 2,3 μ 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 μ g/l en ongeveer 9 uur na de dosis een hoogste melkconcentratie van enalaprialaat van 0,75 μ g/l. De totale hoeveelheden enalapril en enalaprialaat die gedurende 24 uur in de melk werden gemeten, waren respectievelijk 1,44 μ g/l en 0,63 μ 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 μ g/l); enalaprilconcentraties zijn niet bepaald.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit het niet-klinisch onderzoek blijkt geen specifiek gevaar voor mensen, onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde doses toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Onderzoek naar reproductietoxiciteit maakt aannemelijk 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. Angiotensineconversie-enzymremmers 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

Natriumwaterstofcarbonaat
zetmeel, gepregelatineerd
Maïszetmeel
Lactose monohydraat
Magnesiumstearaat
IJzeroxide (alleen in de 10 mg en 20 mg tabletten) (E172)
Alleen voor 10 mg: ijzeroxide rood (E172)
Alleen voor 20 mg: ijzeroxide bruin (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C, in de originele verpakking. De verpakking zorgvuldig gesloten houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE flacons met droogmiddel en verzegeld polypropyleen deksel met: 10, 11, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 250 en 500 tabletten.

Alu /Alu folie blisterverpakking in een kartonnen doosje met 10, 11, 14, 20, 28, 30, 49 (49x1blister), 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250 en 500 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ierland

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

Enalapril Maleaat Mylan 5 mg, tabletten:	RVG 24866
Enalapril Maleaat Mylan 10 mg, tabletten:	RVG 24867
Enalapril Maleaat Mylan 20 mg, tabletten:	RVG 24868

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

16 maart 2000/22 januari 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 14 oktober 2022