1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 85,12 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ovale, biconvexe snaptab tablet, breukgleuf aan één zijde, andere zijde met opdruk "E H".

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 essentiële hypertensie.

Deze vaste doseringscombinatie is geïndiceerd bij patiënten bij wie de bloeddruk met enalapril alleen niet voldoende onder controle gebracht kan worden.
Deze vaste dosering kan ook de combinatie 20 mg enalaprilmaleaat en 12,5 mg hydrochloorthiazide vervangen bij patiënten die zijn ingesteld op de afzonderlijke toegediende individuele componenten in dezelfde dosering.
Deze vaste doseringscombinatie is niet geschikt als aanvangstherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De gebruikelijke dosering is één tablet eenmaal per dag.

Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 20/12,5 mg kan eenmaal daags worden toegediend, met of zonder voedsel.
Individuele dosistitratie met beide werkzame bestanddelen kan aanbevolen worden.
Er kan overwogen worden de patiënt rechtstreeks van monotherapie met een ACE-remmer over te zetten op deze vaste doseringscombinatie, als dit klinisch verantwoord is.

Eerder ingestelde therapie met diuretica
De behandeling met diuretica moet 2 tot 3 dagen voor de start van de behandeling met Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 20/12,5 mg worden stopgezet.

Dosering bij nierinsufficiëntie
Creatinineklaring >30 ml/min: Voordat overgegaan kan worden op de vaste doseringscombinatie moet de dosis enalapril getitreerd worden bij patiënten met een nierfunctiestoornis en een creatinineklaring ≥30 ml/min. Lisdiuretica verdienen de voorkeur boven thiazide-diuretica bij deze patiëntengroep. De dosering van enalaprilmaleaat en hydrochloorthiazide dient zo laag mogelijk te worden gehouden (zie rubriek 4.4). Als de behandeling gestabiliseerd is, dienen bij deze patiënten periodiek, bijv. om de twee maanden, kalium en creatinine gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).
Creatinineklaring <30 ml/min: zie rubriek 4.3.

Speciale patiëntengroep
Bij patiënten met een zout- of volumetekort is de aanvangsdosering voor enalapril 5 mg of lager. Individuele dosistitratie met enalapril en hydrochloorthiazide wordt aanbevolen.

Ouderen
Er is aangetoond dat de werkzaamheid even goed is bij oudere als bij jongere hypertensieve patiënten. In geval van een fysiologisch verminderde nierfunctie wordt titratie van enalapril separaat aanbevolen voordat de vaste doseringscombinatie gebruikt wordt.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 20/12,5 mg bij kinderen is nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening
Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≤ 30 ml/min).
- Anurie.
- Voorgeschiedenis van angio oedeem in verband met een eerdere behandeling met een ACE-remmer.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Ernstige leverfunctiestoornis/hepatische encefalopathie.
- Het gelijktijdig gebruik van Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 20/12,5 mg met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide

Hypotensie en verstoring van de elektrolyten- en vochthuishouding
Bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie wordt symptomatische hypotensie zelden gezien. Bij hypertensiepatiënten die Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Sandoz krijgen zal symptomatische hypotensie eerder optreden als er bij de patiënt sprake is van volumedepletie, bijvoorbeeld bij behandeling met diuretica, zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Bij dergelijke patiënten moeten op gezette tijden de serumelektrolyten worden bepaald. Bijzondere aandacht dient uit te gaan naar patiënten met ischemische hartziekte of cerebrovasculaire ziekte bij wie een extreme daling van de bloeddruk tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident kan leiden. Bij hypertensiepatiënten 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 bij voorkeur in een ziekenhuis worden ingesteld en de patiënten moeten bij aanpassing van de dosis enalapril en/of het diureticum nauwlettend worden gevolgd.

Indien hypotensie optreedt, dient men de patiënt neer te leggen; en indien nodig wordt natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing 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.
Zodra de bloeddruk na volume expansie voldoende is toegenomen, kan de behandeling worden hervat, hetzij als een lagere dosering of één van beide werkzame bestanddelen in monotherapie.

Bij sommige patiënten met hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan een extra verlaging van de systemische bloeddruk optreden bij gebruik van enalapril. Dit effect is te verwachten, en is meestal geen reden om de behandeling te staken. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan dosisverlaging en/of staken van het diureticum en/of enalapril nodig zijn.

Nierinsufficiëntie
Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Sandoz dient niet aan patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 80 ml/min en > 30 ml/min) te worden toegediend totdat uit aanpassing van de dosering van enalapril gebleken is dat aan de in de combinatietablet aanwezige dosis behoefte bestaat (zie rubriek 4.2).

Bij sommige hypertensiepatiënten zonder een manifeste, reeds bestaande nierziekte is bij gelijktijdige toediening van enalapril en een diureticum een verhoging van het ureumgehalte in het bloed en van het serumcreatinine opgetreden (zie rubriek 4.4 Enalaprilmaleaat, Nierinsufficiëntie, Hydrochloorthiazide, Nierinsufficiëntie). Indien dit tijdens behandeling met Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Sandoz het geval is, dient de toediening te worden gestaakt. In deze situatie moet er rekening gehouden worden met een onderliggende nierarteriestenose (zie rubriek 4.4 Enalaprilmaleaat, Renovasculaire hypertensie).

Hyperkaliëmie
De combinatie van enalapril en een lage dosis diureticum kan het ontstaan van hyperkaliëmie niet uitsluiten (zie rubriek 4.4 Enalaprilmaleaat, Hyperkaliëmie).
Gelijktijdig gebruik van een ACE-remmer en een niet-kaliumsparend diureticum sluit het ontwikkelen van hypokaliëmie niet uit (met name bij diabetespatiënten of patiënten met een nierfunctiestoornis).
Serumkalium moet regelmatig worden gecontroleerd.

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

Lactose
Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

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

Enalaprilmaleaat

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

Nierinsufficiëntie
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 (zie rubriek 4.2 en 4.4 Enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide, Nierinsufficiëntie; Hydrochloorthiazide, Nierinsufficiëntie).

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 met lage doses, voorzichtige titratie en controle van de nierfunctie.

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

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

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 (zie rubriek 4.4 Hydrochloorthiazide, Leverziekte).

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.

Serumkalium
Bij 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, afnemende nierfunctie, leeftijd meer dan 70 jaar, diabetes mellitus, tussentijdse voorvallen, met name dehydratie, acute hartdecompensatie, metabole acidose en bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica (bijvoorbeeld spironolacton, eplerenon, triamtereen of amiloride), of patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken 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. Gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumbevattende zoutvervangers kan het serumkalium aanzienlijk verhogen, met name bij patiënten met een gestoorde nierfunctie. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale aritmieën veroorzaken. 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 4.4 Enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide, Hyperkaliëmie; Hydrochloorthiazide, Metabole en endocriene effecten en rubriek 4.5).

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

Overgevoeligheid/Angio oedeem
Angio oedeem van het gezicht, de extremiteiten, de lippen, de tong, de glottis en/of de larynx is gemeld bij patiënten die werden behandeld met een angiotensineconversie-enzymremmer, waaronder enalaprilmaleaat. Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen dient de toediening van Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Sandoz direct te worden gestaakt en dient de patiënt goed onder controle te worden gehouden om te zorgen dat de symptomen geheel zijn verdwenen voordat de patiënt wordt ontslagen. De aandoening verdween meestal in die gevallen waarin de zwelling beperkt was gebleven tot het gezicht en de lippen zonder behandeling hoewel antihistaminica nuttig waren om de symptomen te verlichten. Zelfs in die gevallen dat alleen de tong opgezwollen is, zonder ademnood, is het mogelijk dat patiënten langdurig geobserveerd moeten worden omdat behandeling met antihistaminica en corticosteroïden

mogelijk niet afdoende is.

Zeer zelden is een fatale afloop gemeld als gevolg van angio-oedeem in samenhang met oedeem van de larynx of tong. Patiënten bij wie de tong, glottis of larynx aangedaan is, hebben kans op luchtwegobstructie, vooral zij die in het verleden een operatie aan de luchtwegen hebben ondergaan. Als de tong, glottis of larynx erbij betrokken is, waardoor luchtwegobstructie kan ontstaan, dient onmiddellijk de aangewezen behandeling te worden ingesteld, waaronder een subcutane epinefrine-oplossing 1:1000 (0,3 ml 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 hogere incidentie van angio-oedeem hebben in vergelijking met blanke patiënten. Over het algemeen echter lijken negroïde patiënten een verhoogd risico op angio-oedeem te hebben.

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

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers 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/hydrochloorthiazide worden gestart. Behandeling met enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

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

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

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

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

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

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

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

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.

Hydrochloorthiazide

Nierinsufficiëntie
Thiaziden zijn mogelijk geen geschikte diuretica voor toepassing bij patiënten met een nierfunctiestoornis en zijn onwerkzaam bij een creatinineklaring van 30 ml/min of minder (d.w.z. een matige of ernstige nierinsufficiëntie) (zie rubrieken 4.2 en 4.4, Enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide, Nierinsufficiëntie; Enalaprilmaleaat, Nierinsufficiëntie). Bij ouderen moet de waarde van de creatinineklaring worden gecorrigeerd voor leeftijd, gewicht en geslacht.
Hypovolemie, als gevolg van het vocht- en natriumverlies dat diuretica aan het begin van de behandeling veroorzaken, leidt tot een verminderde glomerulaire filtratie. Dit kan een stijging van het bloedureum en het creatinine veroorzaken. Deze voorbijgaande nierfunctiestoornis heeft geen gevolgen voor patiënten met een normale nierfunctie, maar kan reeds bestaande nierinsufficiëntie verergeren.
Bij ernstige nierziekte moeten thiazides met voorzichtigheid gebruikt worden. Bij patiënten met nierziekte kunnen thiazides azotemie uitlokken. De effecten van thiazides kunnen cumuleren bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Als voortschrijdende nierinsufficiëntie zichtbaar wordt, gereflecteerd in een toename van non-proteïne stikstof, is een zorgvuldige herbeoordeling van de behandeling noodzakelijk, waarbij overwogen moet worden de diureticabehandeling te staken.

Leverziekte
Thiaziden moeten met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een gestoorde leverfunctie of progressieve leverziekte, omdat geringe veranderingen in de vocht- en elektrolytenbalans een levercoma kunnen bespoedigen (zie rubriek 4.4 Enalaprilmaleaat, Leverfalen). In dit geval moet de behandeling met het diureticum onmiddellijk gestaakt worden. Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 20/12,5 wordt in het algemeen niet aanbevolen in combinatie met sultopride (zie rubriek 4.5).

Metabole en endocriene effecten
Behandeling met thiaziden kan de glucosetolerantie verminderen. Het kan nodig zijn om de dosering van antidiabetische middelen, waaronder insuline, aan te passen (zie rubriek 4.4 Enalaprilmaleaat, Hyperglykemie).

Behandeling met thiazide diuretica kan gepaard gaan met een stijging van de cholesterol- en triglyceridespiegels, maar bij een dosering van 12,5 mg hydrochloorthiazide werd weinig of geen effect gemeld. Daarnaast is in klinische studies met 6 mg hydrochloorthiazide geen klinisch significant effect op de glucose, cholesterol, triglyceriden, natrium, magnesium of kalium gemeld.

Het zout- en volumedepletie, veroorzaakt door thiazidediuretica, vermindert de urine eliminatie van urinezuur. Bij bepaalde patiënten is behandeling met thiaziden gepaard gegaan met het optreden van hyperurikemie en/of jicht. Dit effect op hyperurikemie lijkt dosis-gerelateerd, en is niet klinisch significant bij een dosering van 6 mg hydrochloorthiazide. Daarnaast kan enalapril het urinezuur in de urine verhogen en daarmee het hyperurikemische effect van hydrochloorthiazide afzwakken.

Net als bij elke patiënt die met diuretica wordt behandeld dient het gehalte serumelektrolyten in het serum op gezette tijden te worden bepaald.

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

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

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

Natriëmie
Voordat de behandeling begonnen wordt en met regelmatige tussenpozen daarna, moeten de natriumspiegels bepaald worden. Iedere diureticumbehandeling kan hyponatriëmie veroorzaken, met mogelijk ernstige gevolgen. Een verlaging van de natriumspiegel kan in het begin asymptomatisch zijn; daarom is regelmatige controle noodzakelijk, en bij risicopopulaties zoals ouderen, ondervoede of cirrotische patiënten moet de controle nog vaker uitgevoerd worden (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Kaliëmie
Kaliumdepletie en hypokaliëmie zijn de belangrijkste risico’s bij gebruik van thiazide en verwante diuretica. Hypokaliëmie (<3,5 mmol/l) moet voorkomen worden bij bepaalde risicopopulaties, zoals ouderen en/of ondervoede patiënten, vooral wanneer ze combinatietherapie krijgen, cirrotische patiënten met oedeem en ascites, hartpatiënten, patiënten met hartfalen. In deze gevallen versterkt hypokaliëmie de cardiotoxiciteit van digitalisglycosiden en vergroot het het risico op aritmie.

Bij patiënten met een groot QT-interval, zowel aangeboren als verkregen, vergroot hypokaliëmie het risico op ernstige aritmie, vooral potentieel fatale torsade de pointes, in het bijzonder bij patiënten met bradycardie. De kaliumspiegels moeten vanaf de eerste week van de behandeling regelmatig gecontroleerd worden.

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

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

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

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair gesloten kamerhoek-glaucoom
Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, is in verband gebracht met een idiosyncratische reactie die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer acute verminderde gezichtsscherpte of oculaire pijn en treden meestal op binnen enkele uren tot weken na de start van de behandeling. Onbehandelde gesloten kamerhoek-glaucoom kan leiden tot permanent gezichtsverlies.

De primaire behandeling is om de behandeling met hydrochloorthiazide zo snel mogelijk te beëindigen. Snelle medische of chirurgische behandeling kan worden overwogen als de intra-oculaire druk ongecontroleerd blijft. Allergie voor sulfonamiden of penicilline kunnen risicofactoren voor het ontwikkelen van gesloten kamerhoek-glaucoom zijn.

Niet-melanome huidkanker
Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.
Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Acute respiratoire toxiciteit
Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder ‘acute respiratory distress’-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de

behandeling met Enalapril/hydrochloorthiazide Sandoz te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide

Andere antihypertensiva
Gelijktijdig gebruik van deze middelen kan het hypotensieve effect van enalapril en hydrochloorthiazide verhogen. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of andere vaatverwijdende middelen kan de bloeddruk verder verlagen.

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

Gebruik van Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Sandoz met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, moet het serumlithium zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) waaronder cyclooxygenase-2 (COX-2)-remmers
NSAIDs, waaronder COX-2-remmers, kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensiva verminderen. Daarom kan het antihypertensieve effect van angiotensine II-receptorantagonisten, ACE-remmers of diuretica door NSAIDs, waaronder selectieve COX-2-remmers, worden verzwakt.

Gelijktijdige toediening van NSAIDs (waaronder COX-2-remmers), angiotensine II-receptorantagonisten 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 of patiënten met volumedepletie, waaronder zij die diuretica gebruiken).

Enalaprilmaleaat

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers
ACE-remmers zwakken het door diuretica geïnduceerde kaliumverlies af. Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met enalapril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijvoorbeeld eplerenon,spironolacton, triamtereen of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van cilazapril met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van cilazapril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik aangewezen is vanwege aangetoonde hypokaliëmie, moeten deze met voorzichtigheid worden gebruikt onder frequente controle van het serumkalium (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine

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

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

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

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

Sympathicomimetica
Sympathicomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers afzwakken.

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

Alcohol
Alcohol versterkt het hypotensieve effect van ACE-remmers.

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

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

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 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).

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).

Hydrochloorthiazide

Niet-depolariserende relaxantia van de skeletmusculatuur
Thiaziden kunnen de reactie op tubocurarine versterken.

Alcohol, barbituraten, antidepressiva en opioïde analgetica
Versterking van orthostatische hypotensie kan optreden.

Antidiabetica (orale middelen en insuline)
De behandeling met een thiazide kan de glucose tolerantie beïnvloeden. Mogelijk moet de dosering van het antidiabeticum worden aangepast (zie rubriek 4.4 en 4.8). Metformine moet met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op lactaatacidose geïnduceerd door functioneel nierfalen bij hydrochloorthiazide.

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

Geneesmiddelen waarvan de werking beïnvloed kan worden door verstoring van het serumkalium.
Periodieke controle van het serumkalium en ECG wordt aanbevolen wanneer enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide gelijktijdig gebruikt wordt met geneesmiddelen waarvan de werking beïnvloed kan worden door verstoring van het serumkalium (bijv. digitalisglycosiden en anti-aritmica) en met de volgende middelen, die torsade de pointes (ventriculaire tachycardie) kunnen veroorzaken (waaronder sommige anti-aritmica), omdat hypokaliëmie een predisponerende factor voor torsade de pointes (ventriculaire tachycardie) is:

- anti-aritmica van klasse Ia (bijv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide procaïnamide)
- anti-aritmica van klasse III (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- sommige antipsychotica (bijv. thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol)
- andere (bijv. bepridil, cisapride, difemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, terfenadine, vincamine IV)

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

Corticosteroïden, ACTH
Versterkte elektrolytenuitscheiding, in het bijzonder hypokaliëmie.

Kaliuretische diuretica (bijvoorbeeld furosemide), carbenoxolon of misbruik van laxantia
Hydrochloorthiazide kan het verlies van kalium en/of magnesium versterken.

Pressoramines (bijvoorbeeld noradrenaline)
Het effect van pressoramines kan verminderd zijn, echter deze vermindering van effect is niet dusdanig dat het gebruik moet worden uitgesloten.

Cytostatica (bijvoorbeeld cyclofosfamide, methotrexaat)
Thiaziden kunnen de renale excretie van cytotoxische middelen verminderen en de myelosuppressieve effecten ervan versterken.

Andere antihypertensiva
Additief effect.

Geneesmiddelen voor de behandeling van jicht (probenecide, sulfinpyrazon en allopurinol)
Dosisaanpassing van uricosurische middelen kan nodig zijn, aangezien hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen. Een dosisverhoging van probenecide of sulfinpyrazon kan nodig zijn. Gelijktijdig gebruik van een thiazide vergroot de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol.

Anticholinergica (bijv. atropine, biperideen)
Stijging van de biologische beschikbaarheid van thiazide-achtige diuretica doordat de gastro-intestinale motiliteit en de snelheid van maaglediging afneemt.

Salicylaten
Bij hoge doseringen salicylaten kan hydrochloorthiazide het toxische effect van de salicylaten op het centraal zenuwstelsel versterken.

Methyldopa
Er zijn incidentele meldingen van het optreden van hemolytische anemie bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en methyldopa.

Ciclosporine
Gelijktijdig gebruik met ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en jichtachtige complicaties verhogen.

Calciumzouten en vitamine D
Thiazide diuretica kunnen de serumcalciumspiegel verhogen door verminderde uitscheiding. Als calciumsupplementen voorgeschreven moeten worden, moeten de serumcalciumspiegels regelmatig gecontroleerd worden en de calciumdosis moet aangepast worden.

Interacties bij laboratoriumonderzoek
Door hun effect op het calciummetabolisme kunnen thiazides parathyroïdfunctietesten beïnvloeden (zie rubriek 4.4).

Carbamazepine
Risico op symptomatische hyponatriëmie. Klinische en biologische controle is noodzakelijk.

Gejodeerde contrastmedia
In geval van dehydratie veroorzaakt door diuretica bestaat er een verhoogd risico op acuut nierfalen, vooral bij hoge dosering van het gejodeerde product.
Patiënten dienen voor de toediening gerehydrateerd te worden.

Amfotericine B (parenteraal)
Hydrochloorthiazide kan een elektrolytenonbalans versterken, in het bijzonder hypokaliëmie

Pediatrische patiënten
Interactie-onderzoeken zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

ACE-remmers

Het gebruik van ACE-remmers gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is 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, oligohydramnie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3).
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 rubriek 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide
Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens zwangerschap, met name in het eerste trimester. Experimenteel onderzoek bij dieren is niet toereikend.
Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van de farmacologische werkzaamheid van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaire perfusie verstoren en leiden tot fœtale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.
Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, omdat dit het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie oplevert, terwijl het geen positieve invloed op het ziektebeeld heeft.
Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

Borstvoeding

Enalapril
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/Hydrochloorthiazide Sandoz 20/12,5 mg 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/Hydrochloorthiazide Sandoz 20/12,5 mg tijdens borstvoeding worden overwogen als de behandeling noodzakelijk is voor de moeder en het kind wordt gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen.

Hydrochloorthiazide
Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Hoge doseringen thiazides kunnen door sterke diuresis de melkproductie remmen. Het gebruik van Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 20/12,5 mg tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 20/12,5 mg gebruikt wordt tijdens het geven van borstvoeding wordt een zo laag mogelijke dosering aanbevolen.

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

Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet er rekening mee worden gehouden dat er soms duizeligheid of vermoeidheid kan optreden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide wordt meestal goed verdragen. In klinische onderzoeken waren de bijwerkingen meestal mild en van voorbijgaande aard en in de meeste gevallen was geen onderbreking van de behandeling nodig.

De meest voorkomende bijwerkingen gemeld tijdens klinisch onderzoek met enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide waren hoofdpijn en hoest.

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

Zeer vaak	(≥1/10)
Vaak	(≥1/100 tot <1/10)
Soms	(≥1/1000 tot <1/100)
Zelden	(≥1/10.000 tot <1/1000)
Zeer zelden	(<10.000)
Niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Tabel 1: Bijwerkingen met enalaprilmaleate/hydrochlorothiazide

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			sialoadenitis			

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)						Niet-melanome huidkanker (basaalcel-carcinoom en plaveiselcel-carcinoom)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			anemie (waaronder aplastische en hemolytische)	neutropenie, verlaging van hemoglobine, verlaging van hematocriet, trombocyto-penie, agranulocy-tose, beenmerg-depressie, leukopenie, pancytopenie, lymfadeno-pathie, auto-immuun-ziekten		
Immuunsysteem-aandoeningen				anafylactische reactie		
Endocriene aandoeningen						syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		hypokalië-mie, verhoogd cholesterol, verhoogde triglyceri-den, hyperuri-kemie	hypoglykemie (zie rubriek 4.4), hypomagnesiëmie, jicht*, stoornissen van het elektrolyten-evenwicht, waaronder hyponatriëmie	verhoogd bloedglucose	hypercal-ciëmie (zie rubriek 4.4)	

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Zenuwstelsel-aandoeningen en psychische stoornissen		hoofdpijn, depressie, syncope, gewijzigde smaak	verwardheid, slaperigheid, slapeloosheid, nervositeit, paresthesie, vertigo, verminderd libido*, rusteloosheid	droomstoor-nis, slaapstoornis-sen, paresis (wegens hypokaliëmie)		
Oog-aandoeningen	wazig zien		passagère accomodatie-stoornissen, xanthopsie			
Evenwichts-organen- en ooraandoeningen			tinnitus			
Hart-aandoeningen en bloedvat-aandoeningen	duizelig-heid	hypotensie, orthostatische hypotensie, aritmieën, angina pectoris, tachycardie	roodheid in het gezicht, palpitaties, angiitis necroticans (vasculitis), myocard-infarct of cerebrovas-culair accident&, mogelijk als gevolg van buitensporige hypotensie bij patiënten met een hoger risico (zie rubriek 4.4)	syndroom van Raynaud		

Systeem/ orgaanklasse	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	hoest	dyspneu	rinorroe, keelpijn en schorre stem, bronchospas-me/astma	longinfiltraten respiratory distress (waaronder pneumonitis en pulmonair oedeem), rhinitis, allergische alveolitis/ eosinofiele pneumonie		

Systeem/ orgaanklasse	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Maag-darmstelsel-aandoeningen	misselijk-heid	diarree, buikpijn	ileus, pancreatitis, braken, dyspepsie, constipatie, anorexia, gastrische irritaties, droge mond, maag-darm-ulcera, winderigheid*	stomatitis/ aften, glossitis	intestinaal angio-oedeem	
Lever- en gal-aandoeningen				leverfalen, levernecrose (mogelijk fataal), hepatitis - hetzij hepatocellu-lair of cholestatisch, geelzucht, cholecystitis (vooral bij patiënten met eerder bestaande cholelithiasis)		

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen		uitslag (exantheem), hypersensitiviteit/angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem van het gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of larynx is gemeld (zie rubriek 4.4)	diaforese, pruritus, urticaria, alopecia, fotosensibilisatie	erythema multiforme syndroom van Stevens-Johnson, exfoliatieve dermatitis, toxische epidermale necrolyse, purpura, cutane lupus erythematosus, pemphigus, erythrodermie		Er is een symptoomcomplex gemeld met enkele of alle van de volgende verschijnselen: koorts, serositis, vasculitis, myalgie/ myositis, artralgie/ artritis, positieve ANA, verhoogde BSE, eosinofilie en leukocytose. Ook kunnen er uitslag, lichtgevoeligheid of andere dermatologische manifestaties optreden.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		spierkramp†	artralgie*			
Nier- en urineweg-aandoeningen			nierdisfunctie, nierfalen, proteïnurie	oligurie, interstitiële nefritis		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			impotentie	gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	asthenie	pijn op de borst, vermoeidheid	malaise, koorts			

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Onderzoeken		hyperkaliëmie verhoging in het serum-creatinine	verhoging in bloedureum, hyponatriëmie	verhogingen van de leverenzymen verhogingen van het serum-bilirubine		

[&] Incidentie vergelijkbaar met die in de groepen met placebo en actieve controle in klinisch onderzoek.
* Alleen gezien bij doses van hydrochloorthiazide 12,5 mg en 25 mg.
† De frequentie 'vaak' bij spierkrampen heeft betrekking op doseringen van 12,5 mg en 25 mg hydrochloorthiazide, terwijl de frequentie 'soms' betrekking heeft op doseringen van 6 mg hydrochloorthiazide.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

Bijwerkingen gerelateerd aan hydrochloorthiazide
Bijwerkingen die hierboven niet vermeld zijn

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:
Niet bekend: glucosurie

Zenuwstelselaandoeningen:
Niet bekend: verminderde eetlust, licht gevoel in het hoofd

Oogaandoeningen:
Niet bekend: choroïdale effusie, acute myopie, acuut gesloten kamerhoek-glaucoom

Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen:
Zeer zelden: acute respiratory distress-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)

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

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosering met Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 20/12,5 mg. Symptomen van overdosering zijn ernstige hypotensie, shock, stupor, bradycadia, verstoorde elektrolytenbalans en nierfalen. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. De behandeling met Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 20/12,5 mg dient te worden gestaakt en de patiënt moet nauwlettend worden geobserveerd. Tot de aanbevolen maatregelen behoren het opwekken van braken, toediening van actieve kool en toediening van een laxeermiddel en/of maagspoelen als de tabletten recent werden ingenomen, terwijl eventuele dehydratie,

verstoringen van het elektrolytenevenwicht en hypotensie op de gebruikelijke wijze dienen te worden behandeld.

Enalaprilmaleaat
De opvallendste kenmerken van overdosering die tot op heden gemeld zijn, zijn sterke hypotensie die ongeveer zes uur na inname van de tabletten begint, gelijktijdig met de blokkering van het renineangiotensinesysteem en stupor. Symptomen in samenhang met een overdosering van ACE-remmers kunnen onder meer circulatoire shock, verstoring van het elektrolytenevenwicht, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitaties, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest omvatten. Na inname van respectievelijk 300 en 440 mg enalapril maleate zijn serumenalaprilaatspiegels waargenomen die respectievelijk 100 en 200 keer hoger waren dan die welke normaal gesproken na therapeutische doses gezien worden.

De aanbevolen behandeling voor overdosering is een intraveneuze infusie van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing. Als hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shockpositie te worden gelegd. Indien beschikbaar kan behandeling met een angiotensine II-infusie en/of intraveneuze catecholamines worden overwogen. Als het middel kort tevoren is ingenomen, moeten maatregelen worden genomen om enalaprilmaleaat te verwijderen (bijvoorbeeld braken, maagspoeling, toedienen van absorbens en natriumsulfaat). Enalaprilaat kan door hemodialyse uit de bloedsomloop worden verwijderd (zie rubriek 4.4). Bij therapieresistente bradycardie is behandeling met een pacemaker aangewezen. De vitale functies, serumelektrolyten en creatinineconcentraties moeten continu worden gecontroleerd.

Hydrochloorthiazide
De meest voorkomende objectieve en subjectieve symptomen zijn die ten gevolge van elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratie ten gevolge van een excessieve diurese.

Naast de te verwachten diurese kan overdosering met thiazides lethargie in verschillende mate veroorzaken, die binnen een paar uur kan overgaan in coma, met een minimale depressie van de ademhaling en cardiovasculaire functie, en zonder bewijs voor veranderingen in de serumelektrolyten of dehydratie. Het is niet bekend hoe thiazides deze depressie van het CZS veroorzaken.

Maagdarmirritatie en een toename van het bloedureumstikstof (BUN) zijn gemeld, en in het bijzonder bij patiënten met een verminderde nierfunctie kunnen veranderingen in de serumelektrolyten optreden.

Klinisch kunnen optreden: misselijkheid, braken, hypotensie, krampen, duizeligheid, slaperigheid, verwarring, polyurie of oligurie tot aan anurie (door hypovolemie).
Indien ook digitalis is gegeven, kan hypokaliëmie hartritmestoornissen accentueren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: enalapril en diuretica
ATC-code: C09B A02

Werkingsmechanisme

IN VERBAND MET ENALAPRIL

Enalaprilmaleaat is het maleaatzout van enalapril, een afgeleide van twee aminozuren: L-alanine en L-proline. Het angiotensineconverterend enzym (ACE) is een peptidyldipeptidase, die de omzetting van angiotensine I in de vasopressor angiotensine II katalyseert. Na absorptie wordt enalapril gehydrolyseerd tot enalaprilaat, dat het ACE remt. Het gevolg van de remming van het ACE is een vermindering van angiotensine II in het plasma, wat op zijn beurt leidt tot een verhoogde plasmarenineactiviteit (door remming van de negatieve terugkoppeling van het vrijkomen van renine) en een verminderde aldosteronsecretie.
Het ACE is identiek aan kininase II. Daarom kan enalapril ook de afbraak van bradykinine, een krachtig vasodepressorpeptide, blokkeren. De rol die dit bij de therapeutische effecten van enalapril speelt, moet echter nog worden opgehelderd.

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.

IN VERBAND MET HYDROCHLOORTHIAZIDE

Hydrochloorthiazide is een thiazide diureticum, dat vochtuitdrijvend en bloeddrukverlagend werkt doordat het stoffen remt die de tubulaire reabsorptie van natrium in het corticale verdunningssegment verhogen. Het vergroot de urine-uitscheiding van natrium en chloride en, in mindere mate, van kalium en magnesium, waardoor de diurese stijgt en een antihypertensief effect ontstaat.

Eigenschappen van de antihypertensieve behandeling

Enalapril
Hoewel men meent dat het mechanisme waardoor enalapril de bloeddruk verlaagt primair de onderdrukking is van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kan enalapril zelfs bij hypertensiepatiënten met een laag reninegehalte bloeddrukverlagend werken.
Toediening van enalapril aan patiënten met hypertensie verlaagt zowel liggende als staande bloeddruk zonder significante toename van de hartslag.

Symptomatische posturale hypotensie komt niet vaak voor. Bij sommige patiënten kan het enkele weken duren voordat de bloeddrukverlaging optimaal is. Abrupt staken van enalapril is niet gepaard gegaan met een snelle stijging van de bloeddruk.
Een effectieve remming van ACE-activiteit treedt meestal op 2-4 uur na orale toediening van een enkelvoudige dosis enalapril. De start van de antihypertensieve activiteit werd meestal na een uur gezien; de maximale bloeddrukverlaging werd 4-6 uur na toediening bereikt. De duur van het effect is dosisgerelateerd. Bij de aanbevolen doseringen houden de antihypertensieve en hemodynamische effecten echter minstens 24 uur aan.
In hemodynamisch onderzoek bij patiënten met essentiële hypertensie ging de bloeddrukverlaging gepaard met een verlaging van de perifere arteriële weerstand, met een toename van het hartminuutvolume en weinig tot geen verandering in hartslagfrequentie. Na toediening van enalapril steeg de renale bloedstroming; de glomerulaire filtratiesnelheid veranderde niet. Er waren geen aanwijzingen voor natrium- of vochtretentie. Bij patiënten met voor de behandeling al een lage glomerulaire filtratiesnelheid steeg de snelheid echter meestal.
In kortdurend klinisch onderzoek bij diabetici en non-diabetici met nierziekten daalden de albuminurie en urine-uitscheiding van IgG en totaal urine-eiwit na toediening van enalapril.
Wanneer enalapril samen met thiazide diuretica wordt gegeven, is het bloeddrukverlagende effect minstens additief. Enalapril kan de hypokaliëmie veroorzaakt door thiazides verminderen of voorkomen.

Hydrochloorthiazide
Het duurt ongeveer 2 uur voordat de diuretische werking begint; de maximale activiteit wordt na 4 uur bereikt en houdt 6-12 uur aan.
Boven een bepaalde dosis bereiken thiazide diuretica een plateau voor wat betreft het therapeutische effect hoewel de bijwerkingen toe blijven nemen. Als de behandeling geen effect heeft, is het zinloos de dosering te verhogen tot boven de aanbevolen dosering; bovendien treden er dan ook bijwerkingen op.

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ (≥50000 mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik (~25000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

IN VERBAND MET COMBINATIE

In klinisch onderzoek verminderde gelijktijdige toediening van enalapril en hydrochloorthiazide de bloeddruk significant meer dan iedere stof afzonderlijk.
Toediening van enalapril remt het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en kan het kaliumverlies dat door hydrochloorthiazide wordt veroorzaakt, verminderen.
Gecombineerde toediening van een ACE-remmer met een thiazide diureticum geeft een synergistisch effect en vermindert ook het risico op hypokaliëmie dat door het diureticum wordt uitgelokt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gelijktijdige toediening van enalapril en hydrochloorthiazide in verschillende doseringen heeft weinig tot geen effect op de biologische beschikbaarheid van beide stoffen.

IN VERBAND MET ENALAPRIL

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

Distributie
Na absorptie wordt oraal enalapril snel en grotendeels gehydrolyseerd tot enalaprilaat, een krachtige remmer van het ACE. Maximale serumconcentraties van enalaprilaat treden 3-4 uur na een orale dosis enalaprilaat op. Na het volgen van enalaprilaatconcentraties werd de effectieve halfwaardetijd voor accumulatie van enalapril 4 dagen na de start van de behandeling bereikt.

In het therapeutisch relevante dosisbereik bindt enalapril voor niet meer dan 60% aan plasmaproteïnen bij de mens.

Borstvoeding
Na een enkelvoudige orale dosis van 20 mg die vijf vrouwen postpartum kregen, lag de hoogste melkconcentratie van enalapril gemiddeld op 1,7 µg/l (range tussen 0,54 en 5,9 µg/l) op 4 tot 6 uur na de dosis. De hoogste melkconcentratie van enalaprilaat lag gemiddeld op 1,7 µg/l (range tussen 1,2 en 2,3 µg/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 µg/l en ongeveer 9 uur na de dosis een hoogste melkconcentratie van enalaprilaat van 0,75 µg/l. De totale hoeveelheden enalapril en enalaprilaat die gedurende 24 uur in de melk werden gemeten, waren respectievelijk 1,44 µg/l en 0,63 µg/l. Vier uur na een enkelvoudige dosis enalapril van 5 mg bij één moeder en 10 mg bij twee moeders was de melkconcentratie van enalaprilaat niet-waarneembaar (<0,2 µg/l); enalaprilconcentraties zijn niet bepaald.

Biotransformatie
Behalve de omzetting naar enalaprilaat zijn er geen aanwijzingen voor significant metabolisme van enalapril.

Eliminatie
Enalapril wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. De hoofdbestanddelen in de urine zijn enalaprilaat, ongeveer 40% van de dosis, en intact enalapril (ongeveer 20%).

Nierinsufficiëntie
De blootstelling aan enalapril en enalaprilaat is verhoogd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 40-60 ml/min) was de steady state AUC van enalaprilaat na toediening van eenmaal daags 5 mg ongeveer twee keer zo hoog als bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≤30 ml/min) was de AUC ongeveer

8 keer zo hoog. De effectieve halfwaardetijd van enalaprilaat na meervoudige doses enalaprilmaleaat is bij deze mate van nierinsufficiëntie verlengd en de tijd tot bereiken van de steady state is vertraagd (zie rubriek 4.2, Dosering bij nierinsufficiëntie).
Enalaprilaat kan door hemodialyse uit de algemene bloedsomloop verwijderd worden. De klaring door dialyse is 62 ml/min.

IN VERBAND MET HYDROCHLOORTHIAZIDE

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

Distributie
Eiwitbinding is ongeveer 40%.
De gemiddelde halfwaardetijd in het plasma is 5 tot 15 uur.

Eliminatie
Hydrochloorthiazide wordt snel en onveranderd (>95%) door de nieren in de urine uitgescheiden. Minstens 61% van de orale dosis wordt binnen 24 uur onveranderd uitgescheiden.
Bij nier- en hartinsufficiëntie, zoals bij ouderen, is de renale klaring van hydrochloorthiazide verminderd en de eliminatiehalfwaardetijd verlengd. Ouderen vertonen ook hogere maximale plasmaconcentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit het preklinisch onderzoek blijkt geen specifiek gevaar voor mensen, vastgesteld in conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde-dosistoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Onderzoek naar reproductietoxiciteit wijst erop dat enalapril geen effect heeft op de fertiliteit en voortplanting bij ratten en niet teratogeen is. In een onderzoek waarin wijfjesratten voor de paring en gedurende de dracht enalapril kregen, werd een verhoogde incidentie van sterfte van de nakomelingen tijdens de lactatie gezien.
De stof blijkt de placenta te passeren en wordt in de moedermelk uitgescheiden.
Angiotensine-converterende enzymremmers blijken als klasse foetotoxisch te zijn wanneer ze in het tweede of derde trimester gegeven worden (ze veroorzaken schade en/of de dood van de foetus).
Hydrochloorthiazide passeert de placenta maar niet de bloed-hersenbarrière.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
lactosemonohydraat
magnesiumstearaat
maïszetmeel
natriumwaterstofcarbonaat
talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30ºC. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in Al/PA/Al/PVC blisterverpakkingen in een kartonnen doosje.

Verpakkingsgrootten: 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 50x1, 56, 60, 98, 100 of 120 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 25728

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 februari 2002.
Datum van laatste verlenging: 14 januari 2009.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8; 14 september 2022