

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enalaprilmaleaat Sandoz 40 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 40 mg enalaprilmaleaat.

Enalaprilmaleaat Sandoz 40 mg:

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 223,8 mg lactose (als lactose monohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Enalaprilmaleaat Sandoz 40 mg is een ronde, oranje tablet met een vlak klaverbladmotief, een kruisbreukstreep en aan beide zijden de imprint "EN 40".

De tablet kan worden verdeeld in vier gelijke doses.

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 absorptie van enalaprilmaleaat wordt niet door voedsel beïnvloed.

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

Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring uit klinisch onderzoek met het gebruik van enalaprilmaleaat bij hypertensieve kinderen (zie rubriek 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 lichte hypertensie bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis 5 tot 10 mg.

Bij patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijvoorbeeld renovasculaire hypertensie, zouten/of volumedepletie, hartdecompensatie, of ernstige hypertensie) kan na de eerste dosis een overmatige bloeddrukverlaging optreden. Bij dergelijke patiënten wordt een aanvangsdosis van 5 mg of lager aanbevolen en de aanvang van de behandeling moet onder medische supervisie gebeuren.

Eerdere behandeling met hoge doses diuretica kan bij instelling van de behandeling met enalaprilvolumedepletie 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 afwezigheid, 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 aparte doses, afhankelijk van hoe de patiënt het middel verdraagt. Aanbevolen wordt deze dosistitratie over een periode van 2 tot 4 weken uit te voeren. De maximale dosering is 40 mg per dag verdeeld over twee doses.

Tabel 1: aanbevolen dosistitratie van enalaprilmaleaat bij patiënten met hartfalen/asymptomatische linkerventrikeldysfunctie

| Week | Dosis | |
|-------------|-------------------|---|
| Week 1 | <i>Dagen 1-3:</i> | 2,5 mg/dag* in een enkele dosis |
| | <i>Dagen 4-7:</i> | 5 mg/dag in twee aparte doses |
| Week 2 | | 10 mg/dag in een enkele dosis of in twee aparte doses |

| | | |
|-------------|--|---|
| Week 3 en 4 | | 20 mg/dag in een enkele dosis of in twee aparte 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 rubriek 4.4), omdat hypotensie en (zeldzamer) een daaruit voortvloeiende nierinsufficiëntie zijn gemeld. Bij patiënten die met diuretica worden behandeld, dient de dosering daarvan zo mogelijk voor het begin van de behandeling met enalaprilmaleaat 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 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 (CrCl) | Aanvangsdosis |
|---------------------------------|-----------------------------|
| 30 < CrCl < 80 ml/min | 5 - 10 mg/dag |
| 10 < CrCl ≤ 30 ml/min | 2,5 mg/dag |
| CrCl ≤ 10 ml/min | 2,5 mg/dag op dialysedagen* |

* Zie rubriek 4.4.

Enalapriilaat kan worden gedialyseerd. Op 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.).

Pediatrische patiënten

Voor patiënten die tabletten kunnen doorslikken moet de dosis worden geïndividualiseerd op geleide van het patiëntprofiel en de bloeddrukreactie. Bij patiënten van 20 tot < 50 kg is de aanbevolen 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 pediatrische patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min/1,73 m², omdat er geen gegevens beschikbaar zijn.

Doseringssterktes van 30 en 40 mg zijn bestemd voor patiënten die deze als onderhoudsdosering nodig hebben. Voor het instellen van de behandeling, voor dosistitratie en voor lagere onderhoudsdoseringen dienen lagere doseringen te worden gebruikt.

Tabletten met een lagere hoeveelheid enalaprilmaleaat, zoals 2,5 of 5 mg, zijn beschikbaar. Doseringen lager dan 10 mg zijn niet mogelijk met de tabletten van 30 en 40 mg.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of een andere ACE-remmer
- Geschiedenis van angio-oedeem in verband met eerdere behandeling met een ACE-remmer
- Erfelijk of idiopatisch angio-oedeem
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Enalaprilmaleaat Sandoz met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met cilazapril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symptomatische hypotensie

Bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie wordt symptomatische hypotensie zelden gezien. Bij hypertensiepatiënten die enalaprilmaleaat krijgen, zal symptomatische hypotensie eerder optreden als er bij de patiënt sprake is van volumedepletie, bijvoorbeeld door behandeling met diuretica, een 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 per intraveneus infuus natriumchloride oplossing 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 om 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

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

Nierfunctiestoornis

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 behoort 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 het direct onderkend en passend behandeld wordt, 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 enalaprilmaleaat worden verlaagd en/of moet het diureticum worden stopgezet. Bij deze situatie dient men alert te zijn op de mogelijkheid van onderliggende nierarteriestenose (zie rubriek 4.4, renovasculaire hypertensie).

Renovasculaire hypertensie

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

Niertransplantatie

Er is geen ervaring met de toediening van enalaprilmaleaat 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 en dat voortschrijdt naar fulminante levernecrose en (soms) de dood. Het mechanisme van dit syndroom is onopgehelderd. Patiënten die ACE-remmers krijgen en bij wie geelzucht of een sterke verhoging van de leverenzymen optreedt, moeten het gebruik van de ACE-remmer staken en onder passende medische supervisie worden geplaatst.

Neutropenie/agranulocytose

Bij patiënten die ACE-remmers krijgen, zijn neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie gemeld. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicerende factoren treedt neutropenie zelden op. Bij patiënten met collageen vaatlijden, patiënten die worden behandeld met immunosuppressiva, allopurinol of procainamide, 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

Angio-oedeem van het gelaat, de extremiteiten, de lippen, de tong, de glottis en/of de larynx is gemeld bij patiënten die werden behandeld met agiontensineconversie-enzymremmers, waaronder enalapril. 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 die gevallen waarbij alleen de tong gezwollen is, zonder ademhalingsproblemen, kunnen patiënten langdurige observatie nodig hebben, omdat behandeling met antihistaminica en corticosteroïden mogelijk niet voldoende is.

In zeer zeldzame gevallen is overlijden gemeld als gevolg van angio-oedeem in samenhang met strottenhoofd- of tongoedeem. Patiënten bij wie de tong, glottis of het strottenhoofd aangedaan is, zullen waarschijnlijk last krijgen van een luchtwegobstructie, vooral diegenen met luchtwegchirurgie in de anamnese.

In geval van betrokkenheid van de tong, glottis of het strottenhoofd, wat waarschijnlijk luchtwegobstructie zal veroorzaken, moet onmiddellijk de juiste behandeling ingesteld worden. Hieronder kan vallen het toedienen van subcutane adrenaline-oplossing 1:1000 (0,3 tot 0,5 ml) en/of het nemen van de juiste maatregelen om de luchtweg open te houden.

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis cilazapril worden gestart. Behandeling met cilazapril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

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

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

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

Anafylactoïde reacties tijdens Hymenoptera-desensibilisatie

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

Anafylactoïde reacties tijdens LDL-afereze

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

Hemodialysepatiënten

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

Hypoglykemie

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

Hoesten

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

Chirurgische ingrepen/anesthesie

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

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, verslechtering van de nierfunctie, leeftijd meer dan 70 jaar, met diabetes mellitus, bijkomende voorvallen, met name dehydratie, acute hartdecompensatie, metabole acidose en bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica (zoals spironolacton, eplerenone, triamteren of amiloride), of gebruik van andere geneesmiddelen die gepaard gaan met een verhoging van het serumkalium (bijvoorbeeld heparine, trimethoprim of co-trimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumbevattende zoutvervangers kan, vooral bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, tot een aanzienlijke verhoging van het serumkalium leiden. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale aritmieën veroorzaken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

Lithium

Het combineren van lithium en enalapril wordt over het algemeen niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

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

Lactose

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

Natrium

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

Pediatrische patiënten

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

Enalapril wordt niet aanbevolen voor neonaten en pediatrische patiënten met een glomerulaire filtratiesnelheid <30 ml/min/1,73 m², aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.2).

Zwangerschap

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

Etnische verschillen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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 cilazapril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijvoorbeeld spironolacton, eplerenone, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van cilazapril met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van cilazapril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel. Als gelijktijdig gebruik aangewezen is vanwege aangetoonde hypokaliëmie, moeten deze met voorzichtigheid worden gebruikt onder frequente controle van het serumkalium (zie rubriek 4.4).

Diuretica (thiazide- of lisdiuretica)

Eerdere behandeling met hoge doses diuretica kan bij instelling van de behandeling met enalapril volumedepletie en een risico op hypotensie geven (zie rubriek 4.4). Het hypotensieve effect kan worden verminderd door stopzetting van het diureticum, verhoging van het volume of de zoutinname of door behandeling met een lage dosis enalapril in te stellen.

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).

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 thiazide diuretica kan de lithiumspiegel verder verhogen en de kans op lithiumtoxiciteit met ACE-remmers vergroten. Gebruik van enalapril met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, moet het serumlithium zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica/narcotica

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

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

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

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

Goud

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

Ciclosporine

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

Heparine

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

Alcohol

Alcohol versterkt het hypotensieve effect van ACE-remmers.

Acetylsalicylzuur, trombolitica en β -blokkers

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

Pediatri sche patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van ACE-remmers gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontraïndiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de kans op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie. Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3).

Maternale oligohydrannie, hetgeen vermoedelijk wijst op een verminderde nierfunctie van de foetus, is gemeld en kan resulteren in contracturen aan ledematen, craniofaciale misvormingen en hypoplastische longontwikkeling.

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

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

Als het kind wat ouder is, kan het gebruik van Enalaprilmaleaat Sandoz 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 bijwerkingen zijn gemeld voor enalapril in klinische studies en in post-marketing ervaring:
 Tabel 3: bijwerkingen van enalapril

| Systeem/ Orgaanklassen | Zeerv vaak (≥ 1/10) | Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10) | Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100) | Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1000) | Zeerv zelden (< 1/10.000) | Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |
|---|------------------------------------|---|---|--|---|--|
| Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen | | | anemie (waaronder aplastisch en hemoly- tisch) | neutropenie, vermindering van hemoglobine , vermindering van hematocriet, thrombocy- topenie, agranulocy- tose, beenmerg- depressie, pancytopenie, lymfadenopathie, autoimmuun- ziekten | | |
| Endocriene aandoeningen | | | | | | syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) |
| Voedings- en stofwisselings- stoornissen | | | hypogly- kemie (zie rubriek 4.4) | | | |
| Psychische stoornissen | | depressie | verwarring, zenuw- achtigheid, slapeloos- heid, | abnormale dromen, slaapstoor- nissen | | |
| Zenuwstelsel- aandoeningen | duizelig- heid | hoofdpijn, syncope, | slaperig- heid, | | | |

| | | | | | | |
|---|--------------|--|--|--|--------------------------|--|
| | | smaakverandering | paresthesie, vertigo | | | |
| Oog-aandoeningen | wazig zien | | | | | |
| Evenwichtsorgaan en oor-aandoeningen | | | tinnitus | | | |
| Hartaandoeningen | | pijn op de borst, ritmestoornissen, angina pectoris, tachycardie | palpataties, myocardinfarct of cerebrovasculair accident*, mogelijk als gevolg van excessieve hypotensie in patiënten die een groot risico lopen (zie rubriek 4.4) | | | |
| Bloedvataandoeningen | | hypotensie (waaronder orthostatische hypotensie) | blozen, orthostatische hypotensie | verschijnsel van Raynaud | | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen | hoest | dyspnoe | rinorroe, keelpijn en heesheid, bronchospasmen / astma | longinfiltraten, rhinitis, allergische alveolitis / eosinofiele longontsteking | | |
| Maagdarmstelsel-aandoeningen | misleijkheid | diarree, buikpijn | ileus, pancreatitis, braken, dyspepsie, constipatie, anorexia, maagirritatie, droge mond, maagzweer | stomatitis / aften, glossitis | intestinaal angio-oedeem | |

| | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|
| Lever- en gal-aandoeningen | | | | leverfalen, hepatitis – hepatocellulair of cholestatisch, hepatitis met necrose, cholestase (inclusief geelzucht) | | |
| Huid- en onderhuid-aandoeningen | | rash, overgevoeligheid/angio-oedeem: angio-oedeem van het gezicht, de ledematen, lippen, tong, glossitis en/of strottenhoofd is gemeld (zie rubriek 4.4) | diaforese, pruritus, urticaria, alopecia | erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, exfoliative dermatitis, toxische epidermale necrolyse, pemphigus, erythrodermie | | Een symptoom-complex is gemeld dat enkele of alle van de volgende symptomen kan omvatten: koorts, serositis, vasculitis, myalgie/myositis, artralgie/artritis, positieve ANA, verhoogde bezinkingssnelheid, eosinofilie en leukocytose. Rash, fotosensibiliteit of andere dermatologische verschijnselen kunnen zich voordoen. |
| Skeletspierstelsel en bindweefsel aandoeningen | | | spierkrampen | | | |
| Nier- en urineweg-aandoeningen | | | nierfunctiestoornissen, nierfalen, proteïnurie | oligurie | | |
| Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen | | | impotentie | gynaecomastie | | |

| | | | | | | |
|--|----------|--|---|---|--|--|
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | asthenie | vermoeidheid | malaise, koorts | | | |
| Onderzoeken | | hyperkaliëmie, verhoging van het serumcreatinine | verhoging van het bloedureum, hyponatriëmie | verhoging van leverenzymen, verhoging van het serumbilirubine | | |

* Incidenties vergelijkbaar met die in de groepen met placebo en actieve comparator in het klinisch onderzoek.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

De aanbevolen behandeling van overdosering is een intraveneus infuus met een natriumchloride oplossing. 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 enalapril te verwijderen (b.v. braken, maagspoeling, toedienen van absorbens, en natriumsulfaat). Enalaprielaat kan door hemodialyse uit de bloedsomloop worden verwijderd (zie 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: angiotensineconversie-enzymremmers

ATC code: C09AA02.

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. Enalaprilmaleaat kan dus 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.

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische 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 posturale hypotensie komt weinig voor. Bij sommige patiënten kan het verscheidene weken behandeling 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 houdt verband met de dosering. Bij 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 werd na toediening van enalapril een vermindering 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 thiazide-diuretica is de bloeddrukverlagende werking van enalaprilmaleaat ten minste 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 parenteraal 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, vastgesteld aan de hand van criteria van de New York Heart Association (NYHA). Deze effecten hielden tijdens chronische behandeling aan.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek (SOLVD Treatment trial) werd een populatie met symptomatisch congestief hartfalen als gevolg van systolische disfunctie (ejectionfracctie < 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 linkerventrikel disfunctie 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 patiënten

Er is beperkte ervaring met het gebruik bij hypertensieve kinderen >6 jaar. In een klinisch onderzoek bij 110 hypertensieve kinderen in de leeftijd van 6 tot 16 jaar met een lichaamsgewicht ≥ 20 kg en een glomerulaire filtratiesnelheid >30 ml/min/1,73 m², kregen patiënten die <50 kg wegen 0,625, 2,5 of 20 mg enalapril per dag en patiënten die ≥ 50 kg wegen 1,25, 5 of 40 mg enalapril/dag. Eenmaal daagse toediening van enalapril verlaagde de dalwaarde van de bloeddruk op dosisafhankelijke wijze. De dosisafhankelijke bloeddrukverlagende werkzaamheid van enalapril was in alle subgroepen (leeftijd, Tanner-stadium, geslacht, etniciteit) consistent. De laagste 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 gezien wordt bij volwassen patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Oraal enalapril wordt snel geabsorbeerd, waarbij binnen één uur maximale serumconcentraties van enalapril optreden. Uitgaande van de in de urine teruggevonden hoeveelheden is de absorptie van oraal enalapril ongeveer 60%. De absorptie van oraal enalaprilmaleaat wordt niet beïnvloed door de 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 ongeveer 4 uur na een orale dosis van een enalapriltablet op. Na herhaalde orale doses enalapril is de effectieve accumulatie halfwaardetijd van enalapriilaat 11 uur. Bij patiënten met een normale nierfunctie werd de steady-state voor enalapriilaatserumconcentraties na 4 dagen behandeling bereikt.

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enalapril en enalapriilaat verhoogd. Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 40-60 ml/min) was de AUC van enalapriilaat in de steady state na toediening van 5 mg eenmaal daags ongeveer twee keer zo hoog als bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring \leq 30 mg/min) was de AUC ongeveer 8x verhoogd. De effectieve halfwaardetijd van enalapriilaat na herhaalde doses enalaprilmaleaat is bij deze mate van nierinsufficiëntie verlengd en de tijd tot de steady state is vertraagd (zie 4.2) Enalapriilaat kan door hemodialyse uit de algemene circulatie worden verwijderd. De dialyseklaring is 62 ml/min.

Pediatische patiënten

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

Borstvoeding

Na een enkelvoudige orale dosis van 20 mg die vijf vrouwen postpartum kregen, lag de hoogste melkconcentratie van enalapril gemiddeld op 1,7 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 enalapriilaat 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 tijdsperiode van 24 uur. Op basis van de gegevens over de hoogste melkconcentraties is de geschatte maximale inname van een pasgeborene bij enkel borstvoeding ongeveer 0,16% van de gewichtsgecorrigeerde dosis van de moeder.

Een vrouw die al 11 maanden lang dagelijks 10 mg oraal enalapril nam, had 4 uur na de dosis een hoogste melkconcentratie van 2 μ g/l en ongeveer 9 uur na de dosis een hoogste melkconcentratie van enalapriilaat van 0,75 μ g/l. De totale hoeveelheden enalapril en enalapriilaat 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 enalapriilaat niet-waarneembaar ($<0,2$ μ g/l); enalaprilconcentraties zijn niet bepaald.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit het preklinisch onderzoek blijkt geen speciaal gevaar voor mensen, vastgesteld in conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde-dosistoxiciteit, 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 als klasse blijken 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 (E500)
Lactose monohydraat
Maïszetmeel
Talk (E553b)
Magnesiumstearaat (E470b)
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxidehydraat geel (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in aluminium/aluminium blisterstrips in een kartonnen doosje.

Verpakkingsgrootten: 20, 30, 50 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere

Nederland

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

Enalaprilmaleaat Sandoz 40 mg, tabletten - RVG 27197

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 augustus 2003

Datum van laatste verlenging: 14 februari 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024