

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg</b> , tabletten	RVG 30083	
Enalapril maleate 20 mg/tablet; hydrochlorothiazide 6 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1-1

## Samenvatting van de productkenmerken

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg, tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 20 mg enalaprilmaleaat en 6 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 161,87 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

De tabletten zijn lichtblauw, rond, niet-omhuld en biconvex.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie die niet adequaat behandeld kan worden door middel van monotherapie met een angiotensine-converting enzyme remmer.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De aanbevolen dosering is één tablet per dag.

##### Bij voorafgaand gebruik van een diureticum

Symptomatische hypotensie kan optreden na de eerste dosis Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg. De kans hierop is groter bij patiënten met volume- of zoutdepletie als gevolg van voorafgaande behandeling met diuretica. De behandeling met diuretica dient 2-3 dagen voor het begin van de behandeling met Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg te worden gestopt. (zie rubriek 4.5).

##### Nierinsufficiëntie

Aangezien de aanvangsdosis enalapril 5-10 mg is voor patiënten met een matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring van meer dan 30 ml/min maar minder dan 80 ml/min), wordt Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg niet aanbevolen als initiële behandeling voor deze patiënten (zie rubriek 4.4). Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg is gecontra-indiceerd bij patiënten met een creatinineklaring van 30 ml/min of minder.

##### *Pediatrische patiënten*

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2022	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW015732	<b>Rev.</b> 16.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg</b> , tabletten	RVG 30083	
Enalapril maleate 20 mg/tablet; hydrochlorothiazide 6 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1-2

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

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  $\leq$  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.
- Het gelijktijdig gebruik van Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Combinatie met sacubitril/valsartan vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Gebruik geen Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg binnen 36 uur bij overschakeling van of naar sacubitril/valsartan, een geneesmiddel met een neprilysine-remmer (zie rubrieken 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 CF 20/6 mg krijgen zal symptomatische hypotensie eerder optreden als er bij de patiënt sprake is van volumedepletie, bijvoorbeeld bij behandeling met diuretica, zoutarm dieet, 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 bloeddrukval tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident kan leiden. Bij hypertensiepatiënten met hartfalen al of niet met nierinsufficiëntie is symptomatische hypotensie waargenomen.

Indien hypotensie optreedt, dient men de patiënt neer te leggen; en, indien nodig, wordt fysiologisch zout per intraveneus infuus toegediend. Een voorbijgaande hypotensieve reactie is geen contra-indicatie voor verdere doses, die over het algemeen zonder problemen kunnen worden toegediend zodra de bloeddruk na volume-expansie is toegenomen.

##### Nierfunctiestoornis

Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg dient niet aan patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $<$  80 ml/min en  $>$  30 ml/min) te worden toegediend totdat uit aanpassing van de dosering van de afzonderlijke bestanddelen 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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2022	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW015732	<b>Rev.</b> 16.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg</b> , tabletten	RVG 30083	
Enalapril maleate 20 mg/tablet; hydrochlorothiazide 6 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1-3

serumcreatinine opgetreden (zie Enalaprilmaleaat, Nierfunctiestoornis, Hydrochloorthiazide, Nierfunctiestoornis in rubriek 4.4). Indien dit tijdens behandeling met Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg het geval is, dient de toediening te worden gestaakt. In deze situatie moet er rekening gehouden worden met een onderliggende nierarteriestenose (zie Enalaprilmaleaat, Renovasculaire hypertensie in rubriek 4.4).

#### Hyperkaliëmie

De combinatie van enalapril en een lage dosis diureticum kan het ontstaan van hyperkaliëmie niet uitsluiten (zie Enalaprilmaleaat, Hyperkaliëmie in rubriek 4.4).

#### Lithium

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

#### Lactose

Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg bevat minder dan 200 mg lactose per tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Natrium

Dit geneesmiddel 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 linkerventriekkleppen en toediening moet worden vermeden bij cardiogene shock en hemodynamisch belangrijke obstructie.

#### Nierfunctiestoornis

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 Enalaprilmaleaat-Hydrochloorthiazide, Nierfunctiestoornis, Hydrochloorthiazide, Nierfunctiestoornis in rubriek 4.4).

#### 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 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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2022	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW015732	<b>Rev.</b> 16.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg</b> , tabletten	RVG 30083	
Enalapril maleate 20 mg/tablet; hydrochlorothiazide 6 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1-4

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 Hydrochloorthiazide, Leverziekte in rubriek 4.4).

#### 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.

#### Hyperkaliëmie

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, hogere leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, tussentijdse voorvallen, met name dehydratie, acute hartdecompensatie, metabole acidose en/of patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica (bijvoorbeeld spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), heparine, trimethoprim of co-trimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5). Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale aritmieën veroorzaken.

#### Hypoglykemie

Bij diabetici die worden behandeld met orale antidiabetica of insuline, moet de glykemische instelling tijdens de eerste maand van behandeling met een ACE-remmer zorgvuldig worden gecontroleerd (zie Hydrochloorthiazide, Metabole en endocriene effecten in rubriek 4.4 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 CF 20/6 mg 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. 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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2022	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW015732	<b>Rev.</b> 16.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg</b> , tabletten	RVG 30083	
Enalapril maleate 20 mg/tablet; hydrochlorothiazide 6 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1-5

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).

Patiënten die gelijktijdig een ACE-remmer en een neprilysine-remmer (bijvoorbeeld sacubitril, racecadotril) gebruiken, hebben mogelijk een hoger risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.5). De combinatie van enalapril met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3). Sacubitril/valsartan mag niet worden geïnitieerd binnen 36 uur na de laatste dosis van een behandeling met enalapril. Wanneer behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestopt, mag een behandeling met enalapril niet binnen 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden geïnitieerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

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

#### 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-afereze

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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2022	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW015732	<b>Rev.</b> 16.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg</b> , tabletten	RVG 30083	
Enalapril maleate 20 mg/tablet; hydrochlorothiazide 6 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1-6

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

##### Nierfunctiestoornis

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 rubriek 4.2 en Enalaprilmaleaat-Hydrochloorthiazide, Nierfunctiestoornis, Enalaprilmaleaat, Nierfunctiestoornis in rubriek 4.4).

##### 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 Enalaprilmaleaat, Leverfalen in rubriek 4.4).

##### Metabole en endocriene effecten

Thiazide therapie kan de glucosetolerantie verminderen. Bij diabetici kunnen dosisaanpassingen van insuline of orale hypoglycemische middelen nodig zijn (zie Enalaprilmaleaat, Hypoglykemie in rubriek 4.4).

Toenames van cholesterol- en triglyceridespiegels kunnen geassocieerd zijn met thiazidediuretica therapie; echter bij de dosering van 12,5 mg hydrochloorthiazide werd er minimaal of geen effect gerapporteerd. Verder is in klinische studies met 6 mg hydrochloorthiazide geen klinisch significant effect op glucose, cholesterol, triglyceriden, natrium, magnesium of kalium gerapporteerd.

Bij bepaalde patiënten is behandeling met thiaziden in verband gebracht met de ontwikkeling van hyperurikemie en/of jicht. Het effect van hyperurikemie blijkt dosisafhankelijk te zijn en is niet klinisch significant bij het gebruik van een dosering van 6 mg hydrochloorthiazide, zoals in dit geneesmiddel. Daarnaast kan enalapril het urinezuur in de urine verhogen en daarmee het hyperurikemische effect van hydrochloorthiazide afzwakken.

Zoals geldt voor elke patiënt die met diuretica wordt behandeld, dient periodieke bepaling van serumelektrolyten met gepaste intervallen te worden uitgevoerd.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2022	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW015732	<b>Rev.</b> 16.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg</b> , tabletten	RVG 30083	
Enalapril maleate 20 mg/tablet; hydrochlorothiazide 6 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1-7

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 corticosteroiden 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.

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 bijnierschilddoorgang moeten de thiaziden worden stopgezet.

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

#### Oogaandoeningen

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom:

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken, die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder andere acuut optredende achteruitgang van gezichtsvermogen of oogpijn en deze treden doorgaans binnen uren tot weken na het starten van het geneesmiddel op. Onbehandeld acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk stopzetten van de inname van het geneesmiddel. Een snelle medische of chirurgische behandeling moet worden overwogen als de intraoculaire druk niet onder controle blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kunnen een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamide of penicilline zijn.

#### 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 active-ring van lupus erythematodes disseminatus bij toediening van thiaziden.

#### 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 waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van hydrochloorthiazide zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die hydrochloorthiazide 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.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2022	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW015732	<b>Rev.</b> 16.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg</b> , tabletten	RVG 30083	
Enalapril maleate 20 mg/tablet; hydrochlorothiazide 6 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1-8

Het gebruik van hydrochloorthiazide 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 Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg 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 CF 20/6 mg 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 (NSAID's), waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers)

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

Gelijktijdige toediening van NSAIDs (waaronder COX-2-remmers) en angiotensine II-antagonisten of ACE-remmers heeft een additief effect op de toename van het serumkalium en dit kan resulteren in een achteruitgang van de nierfunctie. Deze effecten zijn meestal reversibel. Zelden treedt er acute nierfunctiestoornis op, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zoals ouderen of patiënten met volumedepletie, waaronder zij die diuretica gebruiken). Daarom moet de combinatie bij patiënten met een verminderde nierfunctie voorzichtig worden toegepast.

##### Enalaprilmaleaat

#### 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).

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2022	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW015732	<b>Rev.</b> 16.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------



Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg</b> , tabletten	RVG 30083	
Enalapril maleate 20 mg/tablet; hydrochlorothiazide 6 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1-9

#### Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

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

#### Ciclosporine

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

#### Heparine

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

#### Diuretica (thiazide- of lisdiuretica)

Eerdere behandeling met hoge doses diuretica kan bij instelling van de behandeling met enalapril volumedepletie en een risico op hypotensie geven (zie 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.

#### Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anaesthetica

Gelijktijdig gebruik van bepaalde anaesthetica, 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 rubrieken 4.4 en 4.8).

#### Alcohol

Alcohol versterkt het hypotensieve effect van ACE-remmers.

#### Acetylsalicylzuur, thrombolitica en $\beta$ -blokkers

Enalapril kan veilig gelijktijdig worden toegediend met acetylsalicylzuur (in cardiologische doses), thrombolitica en  $\beta$ -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.

#### Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2022	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW015732	<b>Rev.</b> 16.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg</b> , tabletten	RVG 30083	
Enalapril maleate 20 mg/tablet; hydrochlorothiazide 6 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1-10

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).

#### Nepilysine-remmers

Patiënten die gelijktijdig een ACE-remmer en een nepilysine-remmer (bijvoorbeeld sacubitril, racecadotril) gebruiken, kunnen een hoger risico op angio-oedeem hebben (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van enalapril en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd omdat gelijktijdige remming van nepilysine en ACE het risico op angio-oedeem kan verhogen.

Sacubitril/valsartan mag niet worden geïnitieerd binnen 36 uur na de laatste dosis van een behandeling met enalapril. Een behandeling met enalapril mag niet worden geïnitieerd binnen 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

#### Hydrochloorthiazide

##### Niet-depolariserende relaxantia van de skeletmusculatuur

Thiaziden kunnen de reactie op tubocurarine versterken.

##### Alcohol, barbituraten en opioïde analgetica

Versterking van orthostatische hypotensie kan optreden.

##### Antidiabetica (orale middelen en insuline)

Mogelijk moet de dosering van het diabeticum worden aangepast (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

##### Colestyramine en colestipolharsen

De absorptie van hydrochloorthiazide is verminderd in de aanwezigheid van anionenwisselaarharsen. Sulfonamidediuretica dienen minimaal 1 uur voor of 4 tot 6 uur na deze geneesmiddelen te worden ingenomen. Eenmalige doses van colestyramine of colestipolharsen binden de hydrochloorthiazide en verminderen de absorptie uit het spijsverteringskanaal met maximaal 85 respectievelijk 43%.

##### Verhoging van het QT-interval (bijvoorbeeld kinidine, procaïnamide, amiodaron, sotalol)

Verhoogd risico op torsade de pointes.

##### 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 elektrolytuitscheiding, in het bijzonder hypokaliëmie.

##### Kaliuretische diuretica (bijvoorbeeld furosemide), carbenoxolon of laxantia

Hydrochloorthiazide kan het verlies van kalium en/of magnesium versterken.

##### Pressoramines (bijvoorbeeld noradrenaline)

Het effect van pressoramines kan verminderd zijn.

##### Cytostatica (bijvoorbeeld cyclofosfamide, methotrexaat)

Thiaziden kunnen de renale excretie van cytotoxische middelen verminderen en de myelosuppressieve effecten ervan versterken.

##### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2022	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW015732	<b>Rev.</b> 16.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg</b> , tabletten	RVG 30083	
Enalapril maleate 20 mg/tablet; hydrochlorothiazide 6 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1-11

#### 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 gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 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 alternatieve 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 onmiddellijk de behandeling met ACE-remmers 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 ook rubriek 5.3). Maternale oligohydramnie, 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 ook 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 foetale en neonatale effecten als icterus, verstoring van de electrolytenbalans 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 CF 20/6 mg tijdens het geven 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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2022	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW015732	<b>Rev.</b> 16.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg</b> , tabletten	RVG 30083	
Enalapril maleate 20 mg/tablet; hydrochlorothiazide 6 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1-12

wat ouder is, kan het gebruik van Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 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 doses thiazides kunnen door sterke diurese de melkproductie remmen. Het gebruik van Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 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**

In klinische studies waren de bijwerkingen over het algemeen licht en van voorbijgaande aard en was in de meeste gevallen onderbreking van de behandeling niet nodig.

De meest voorkomende bijwerkingen gemeld tijdens klinische studies met enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide waren hoofdpijn en hoest.

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

<b>Systeem/orgaan-klasse</b>	<b>Zeerv Vaak (≥ 1/10)</b>	<b>Vaak (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Soms (≥ 1/1000, &lt; 1/100)</b>	<b>Zelden (≥ 1/10.000, &lt; 1/1000)</b>	<b>Zeerv Zelden (&lt; 1/10.000)</b>	<b>Niet Bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>						sialoadenitis
<b>Neoplasmata, benigne maligne en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>						niet melanome huidkanker (basaalcarci- noom en plaveiselcel- carcinoom)

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2022	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW015732	<b>Rev.</b> 16.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg</b> , tabletten	RVG 30083	
Enalapril maleate 20 mg/tablet; hydrochlorothiazide 6 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1-13

Systeem/orgaan-klasse	Zeer Vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000)	Zeer Zelden (< 1/10.000)	Niet Bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>			anemie (waaronder aplastische en hemolytische)	neutropenie, verlaging hemoglobine, verlaging hematocriet, trombocytopenie, agranulocytose, beenmerg suppressie, leukopenie, pancytopenie, lymfadenopathie, autoimmuunziekten		
<b>Immuunsysteem aandoeningen</b>						anafylactische reactie
<b>Endocriene aandoeningen</b>						syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
<b>Voedings- en Stofwisselingsstoornissen</b>		hypokaliëmie, verhoging van cholesterol, verhoging van triglycerides, hyperurikemie	hypoglykemie (zie rubriek 4.4), hypomagnesiëmie, jicht**	toename in bloedglucose	hypercalciëmie (zie rubriek 4.4)	
<b>Psychische stoornissen</b>		depressie	verwardheid, somnolentie insomnia zenuwachtigheid afgenomen libido**	droomstoornis slaapstoornissen		rusteloosheid

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2022	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW015732	<b>Rev.</b> 16.2	<b>Approved</b> MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg</b> , tabletten	RVG 30083	
Enalapril maleate 20 mg/tablet; hydrochlorothiazide 6 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1-14

Systeem/orgaan-klasse	Zeer Vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000)	Zeer Zelden (< 1/10.000)	Niet Bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>		hoofdpijn, syncope, smaakverandering	paresthesie, vertigo	parese (als gevolg van hypokaliëmie)		licht gevoel in het hoofd
<b>Oog-aandoeningen</b>	wazig zien					choroïdale effusie, acute myopie, acuut gesloten kamerhoek-glaucoom, xanthopsie
<b>Evenwichtsorgaan en oor-aandoeningen</b>			tinnitus			
<b>Hart-aandoeningen</b>		aritmie, angina pectoris, tachycardie, hypotensie, orthostatische hypotensie	palpaties, myocardinfarct of cerebrovasculair accident*, mogelijk als gevolg van buitensporige hypotensie bij patiënten met een hoger risico (zie rubriek 4.4)			
<b>Bloedvat-aandoeningen</b>	duizeligheid		overmatig blozen	fenomeen van Raynaud		necrotiserende vasculitis (vasculitis, cutane vasculitis)
<b>Ademhalingsstelsel, borstkas en mediastinum aandoeningen</b>	hoest	dyspneu	rinorroe, keelpijn en heesheid, bronchospasme/astma	longinfiltraten, ademnood (waaronder pneumonitis en longoedeem), rhinitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie	acuut respiratoir distress syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)	

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2022	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW015732	<b>Rev.</b> 16.2	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg</b> , tabletten	RVG 30083	
Enalapril maleate 20 mg/tablet; hydrochlorothiazide 6 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1-15

Systeem/orgaan-klasse	Zeer Vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000)	Zeer Zelden (< 1/10.000)	Niet Bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Maagdarm-stelsel-aandoeningen</b>	misselijkheid	diarree, abdominale pijn	ileus, pancreatitis, braken, dyspepsie, constipatie, anorexie, maag-irritaties, droge mond, ulcus ventriculi, flatulentie**	stomatitis/aften, glossitis	intestinaal angio-oedeem	
<b>Lever- en gal-aandoeningen</b>				leverfalen, levernecrose (mogelijk fataal), hepatitis – hetzij hepatocellulair of cholestatisch, geelzucht, cholecystitis (vooral bij patiënten met al bestaande cholelithiasis)		

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2022	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW015732	<b>Rev.</b> 16.2	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg</b> , tabletten	RVG 30083	
Enalapril maleate 20 mg/tablet; hydrochlorothiazide 6 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1-16

Systeem/orgaan-klasse	Zeer Vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000)	Zeer Zelden (< 1/10.000)	Niet Bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>		uitslag (exantheem), overgevoeligheid/angio-oedeem: angio-oedeem van gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of larynx is gemeld (zie rubriek 4.4).	diaforese, pruritus, urticaria, alopecia, roodheid van het gezicht	erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, exfoliatieve dermatitis, toxische epidermale necrolyse, purpura, cutane lupus erythematosus, erythrondermie, pemphigus		er is een symptoom-complex gemeld met enkele of alle van de volgende verschijnselen: koorts, serositis, vasculitis, myalgie/myositis, artralgie/arthritis, positieve ANA, verhoogde BSE, eosinofilie en leukocytose. Ook kunnen er uitslag, fotosensitiviteit of andere dermatologische manifestaties optreden.
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>		spierkramp***	artralgie**			
<b>Nier- en urineweg-aandoeningen</b>			nierdisfunctie, nierfalen, proteïnurie	oligurie, interstiële nefritis		
<b>Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen</b>			impotentie	gynaecomastie		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	asthenie	pijn op de borst, vermoeidheid	malaise, koorts			

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2022	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW015732	<b>Rev.</b> 16.2	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------



Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg</b> , tabletten	RVG 30083	
Enalapril maleate 20 mg/tablet; hydrochlorothiazide 6 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1-17

Systeem/orgaan-klasse	Zeer Vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000)	Zeer Zelden (< 1/10.000)	Niet Bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Onderzoeken		hyperkaliëmie, verhoging van het serumcreatinine	verhoging van het bloedureum, hyponatriëmie	verhogingen van de leverenzymen, verhogingen van het serumbilirubine		glycosurie

\* Incidentie vergelijkbaar met die in de groepen met placebo en actieve controle in klinisch onderzoek.

\*\* Alleen gemeld bij doseringen 12,5 mg en 25 mg hydrochloorthiazide.

\*\*\* De frequentie vaak bij spierkramp heeft betrekking op de doseringen 12,5 mg en 25 mg hydrochloorthiazide, terwijl de frequentie soms van deze bijwerking betrekking heeft op de 6 mg hydrochloorthiazidedosering.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Niet-melanome huidkanker*

Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen hydrochloorthiazide en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## 4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosering met Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. De behandeling met Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 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 laxerend middel en/of maagspoelen als de tabletten recent werden ingenomen, terwijl eventuele dehydratie, verstoringen van het elektrolytenuwicht 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 angiotensinesysteem en stupor. Symptomen in samenhang met een overdosering van ACE-remmers kunnen onder meer circulatoire shock, verstoring van het elektrolytenuwicht, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpities, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest omvatten. Na inname van respectievelijk 300 en 440 mg enalapril zijn serumenalaprialaatspiegels 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 fysiologisch zout. Als hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shockpositie te worden gelegd. Indien beschikbaar kan

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2022	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW015732	<b>Rev.</b> 16.2	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg</b> , tabletten	RVG 30083	
Enalapril maleate 20 mg/tablet; hydrochlorothiazide 6 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1-18

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). Enalapriilaat kan door hemodialyse uit de bloedsomloop worden verwijderd (zie rubriek 4.4). Bij therapieresistente bradycardie is behandeling met een pacemaker aangewezen. De vitale functies, serumelektrolyten en creatinineconcentraties moeten continu worden gecontroleerd.

#### 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. Indien ook digitalis is gegeven, kan hypokaliëmie hartritmestoornissen accentueren.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: ACE-remmers, combinaties, enalapril en diuretica  
ATC code: C09B A02

Enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide 20 mg/6 mg is een combinatie van een angiotensineconversie-enzymremmer (enalaprilmaleaat) en een diureticum (hydrochloorthiazide) die effectief is bij de behandeling van hypertensie. Het angiotensineconversie-enzym (ACE) is een peptidyl-dipeptidase die de omzetting van angiotensine I in de vasopressor angiotensine II katalyseert. Na absorptie wordt enalapril tot enalapriilaat gehydrolyseerd, dat het ACE remt. Het gevolg van de remming van het ACE is een vermindering van angiotensine II in het plasma, wat leidt tot een verhoogde plasmarenineactiviteit (door remming van de negatieve terugkoppeling van het vrijkomen van renine) en een verminderde aldosteronsecretie.

Hydrochloorthiazide is een vochtuitdrijvend en een bloeddrukverlagend middel dat de plasmarenineactiviteit verhoogt. Het mechanisme van het bloeddrukverlagende effect van thiaziden is niet bekend. Hydrochloorthiazide heeft meestal geen invloed op een normale bloeddruk.

Enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide heeft een bloeddrukverlagende en vochtafdrijvende werking. Enalaprilmaleaat en hydrochloorthiazide worden alleen en in combinatie gebruikt voor de behandeling van hypertensie. Hoewel 6 mg hydrochloorthiazide alleen in vergelijking met placebo klinisch geen belangrijke bloeddrukverlagende werking heeft, wordt een klinisch synergistisch effect op de bloeddruk verkregen als 6 mg hydrochloorthiazide wordt gecombineerd met enalapril. Het effect op de bloeddrukverlaging is significant groter dan dat wat wordt gezien als alleen enalapril wordt gegeven. Daarnaast bleek het bloeddrukverlagende effect van enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide gedurende minstens 24 uur aan te houden.

ACE is identiek aan kininase II. Zo kan enalapril ook een blokkering geven van de afbraak van bradykinine, een krachtige vasodepressorpeptide. Maar de rol die dit in het therapeutische effect van enalapril speelt, moet nog opgehelderd worden.

#### Werkingsmechanisme

Hoewel men veronderstelt dat het mechanisme waardoor enalapril de bloeddruk verlaagt voornamelijk een onderdrukking is van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, werkt enalapril ook bloeddrukverlagend bij patiënten met hypertensie met een lage reninespiegel.

#### Farmacodynamische effecten

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2022	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW015732	<b>Rev.</b> 16.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg</b> , tabletten	RVG 30083	
Enalapril maleate 20 mg/tablet; hydrochlorothiazide 6 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1-19

Toediening van enalapril aan hypertensiepatiënten leidt tot een verlaging van de bloeddruk in zowel liggende als staande houding, zonder een belangrijke toename in de hartfrequentie.

Symptomatische orthostatische hypotensie komt niet frequent voor. Bij sommige patiënten moet de behandeling enkele weken worden volgehouden om een optimale bloeddrukverlaging te verkrijgen. Abrupte stopzetting van het gebruik van enalaprilmaleaat ging niet gepaard met een snelle verhoging van de bloeddruk.

Effectieve remming van de werking van het ACE treedt meestal 2 tot 4 uur na orale toediening van één enkele dosis enalapril op. Meestal trad de bloeddrukverlagende werking na een uur in, waarbij de maximale bloeddrukverlaging 4 tot 6 uur na toediening werd verkregen. De duur van het effect is dosisafhankelijk. Maar in de aanbevolen doseringen werden de bloeddrukverlagende en hemodynamische effecten zeker 24 uur gehandhaafd.

In hemodynamisch onderzoek met enalapril bij patiënten met essentiële hypertensie ging de bloeddrukverlaging vergezeld van een vermindering in de perifere arteriële weerstand met een toename van het hart-minuutvolume en weinig of geen verandering in de hartfrequentie. Na toediening van enalaprilmaleaat was er een toename in de nierdoorbloeding; de glomerulaire filtratiesnelheid was onveranderd. Er waren geen aanwijzingen voor natrium- of waterretentie. Maar bij patiënten met een lage glomerulaire filtratiesnelheid voor aanvang van de behandeling was deze snelheid meestal verhoogd.

Bloeddrukverlagende behandeling met enalapril leidt tot een aanzienlijke vermindering van linkerventrikelhypertrofie, met behoud van de systolische linkerventrikelfunctie.

Het effect van de vaste dosiscombinatie van enalapril en hydrochloorthiazide op de morbiditeit en mortaliteit is niet onderzocht.

#### Dubbele blokkade

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,

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2022	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW015732	<b>Rev.</b> 16.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg</b> , tabletten	RVG 30083	
Enalapril maleate 20 mg/tablet; hydrochlorothiazide 6 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1-20

terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen hydrochloorthiazide 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 hydrochloorthiazide ( $\geq 50\ 000$  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 hydrochloorthiazide: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 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 (~25 000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100 000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

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

Na absorptie wordt oraal enalapril snel en grotendeels gehydrolyseerd tot enalapriilaat, een krachtige remmer van het ACE. Maximale serumconcentraties van enalapriilaat treden drie tot vier uur na een orale dosis van enalaprilmaleaat op.

Het profiel van de serumconcentratie van enalapriilaat vertoont een verlengde eindfase, kennelijk verband houdend met de binding aan ACE. Bij personen met een normale nierfunctie werden de steady state serumconcentraties van enalapriilaat vier dagen na behandeling bereikt. De omvang van de absorptie en hydrolyse van enalapril is voor de verschillende doses binnen het aanbevolen therapeutisch doseringsbereik gelijk.

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

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. Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd.

### Eliminatie

De uitscheiding van enalapriilaat vindt voornamelijk via de nieren plaats. De hoofdbestanddelen in de urine zijn enalapriilaat, ongeveer 40 % van de dosis, en intact enalapril (ongeveer 20 %). Het profiel van de serumconcentratie van enalapriilaat laat een verlengde terminale fase zien, die geassocieerd lijkt te zijn met de binding aan ACE. Bij individuen met een normale nierfunctie werden op de vierde dag na aanvang van éénmaal daagse toediening van enalapril steady-state serumconcentraties van enalapriilaat bereikt. Na meervoudige doses enalapril bedraagt de effectieve halfwaardetijd (na accumulatie) 11 uur. Hydrochloorthiazide wordt snel door de nieren uitgescheiden. Minstens 61 % van de orale dosis wordt binnen 24 uur onveranderd uitgescheiden. De plasmahalfwaardetijd varieert tussen de 5,6 en 14,8 uur.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2022	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW015732	<b>Rev.</b> 16.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg</b> , tabletten	RVG 30083	
Enalapril maleate 20 mg/tablet; hydrochlorothiazide 6 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1-21

### 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 ml/min) was de AUC ongeveer 8 keer verhoogd. De effectieve halfwaardetijd van enalapriilaat na herhaalde doses enalaprilmaleaat is bij deze mate van nierinsufficiëntie verlengd en de tijd tot de steady state is vertraagd (zie rubriek 4.2). Enalapriilaat kan door hemodialyse uit de bloedsomloop worden verwijderd. De dialyseklaring is 62 ml/min.

### Borstvoeding

Na een enkelvoudige orale dosis van 20 mg die vijf vrouwen postpartum kregen, lag de hoogste melkconcentratie van enalapril gemiddeld op 1,7  $\mu$ g/l (range tussen 0,54 en 5,9  $\mu$ g/l) op 4 tot 6 uur na de dosis. De hoogste melkconcentratie van enalapriilaat lag gemiddeld op 1,7  $\mu$ g/l (range tussen 1,2 en 2,3  $\mu$ g/l); de hoogste concentraties traden op verschillende momenten op in een tijdspanne van 24 uur. Op basis van de gegevens over de hoogste melkconcentraties is de geschatte maximale inname van een pasgeborene bij enkel borstvoeding ongeveer 0,16% van de gewichtsgecorrigeerde dosis van de moeder. Een vrouw die al 11 maanden lang dagelijks 10 mg oraal enalapril nam, had 4 uur na de dosis een hoogste melkconcentratie van 2  $\mu$ g/l en ongeveer 9 uur na de dosis een hoogste melkconcentratie van enalapriilaat van 0,75  $\mu$ g/l. De totale hoeveelheden enalapril en enalapriilaat die gedurende 24 uur in de melk werden gemeten, waren respectievelijk 1,44  $\mu$ g/l en 0,63  $\mu$ 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 ( $<0,2$   $\mu$ g/l); enalaprilconcentraties zijn niet bepaald.

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

Preklinische gegevens, gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van farmacologische veiligheid, meervoudige doseringstoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniciteit, hebben geen speciaal risico voor de mens aan het licht gebracht. Onderzoek naar reproductietoxiciteit maakt aannemelijk dat enalapril geen effect heeft op de fertiliteit en voortplanting bij ratten en niet teratogeen is. In een onderzoek waarin wijfjesratten voor de paring en gedurende de dracht enalapril kregen, werd een verhoogde incidentie van sterfte van de nakomelingen tijdens de lactatie gezien. De stof blijkt de placenta te passeren en wordt in de moedermelk uitgescheiden. Angiotensineconversie-enzymremmers blijken als klasse foetotoxisch te zijn (veroorzaken letsel en/of sterfte bij de foetus) als deze in het tweede of derde trimester worden toegediend.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta maar niet de bloed-hersenbarrière.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Croscarmellose natrium  
Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat  
Gepregelatiniseerd maïszetmeel  
Natriumwaterstofcarbonaat  
Indigo karmijn (E132)

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2022	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW015732	<b>Rev.</b> 16.2	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide CF 20/6 mg</b> , tabletten	RVG 30083	
Enalapril maleate 20 mg/tablet; hydrochlorothiazide 6 mg/tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		1.3.1.1-22

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

36 maanden.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Bewaren beneden 30°C.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doordrukstrips, OPA/Alu/PVC/Alu bevattend 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 80, 90, 98, 100, 112, 200, 250, 500 of 1000 tabletten per verpakking.

PP-container met droogmiddel bevattend 100, 200, 250, 500 of 1000 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.  
Van de Reijtstraat 31-E  
4814 NE Breda  
Nederland

## 8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 30083

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 oktober 2004

Datum van laatste verlenging: 22 mei 2008

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 13 juli 2022

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 07-2022	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> JW015732	<b>Rev.</b> 16.2	<b>Approved</b> MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	------------------	---------------------