

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 20/6, tabletten 20 mg/6 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 20 mg enalaprilmaleaat en 6 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 112,3 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte, ovale, biconvexe snap tab tablet aan één zijde, andere zijde breukgleuf en opdruk "EN 20".

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie

Deze vaste doseringscombinatie is geïndiceerd bij patiënten bij wie de bloeddruk met enalapril alleen niet voldoende onder controle gebracht kan worden.

Deze vaste dosering kan ook de combinatie 20 mg enalaprilmaleaat en 6 mg hydrochloorthiazide vervangen bij patiënten die zijn ingesteld op de afzonderlijke toedienende individuele componenten in dezelfde dosering.

Deze vaste doseringscombinatie is niet geschikt als aanvangstherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is één tablet eenmaal daags.

Eerder ingestelde therapie met diuretica

Na de aanvangsdosis van Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide kan symptomatische hypotensie optreden; de kans hierop is groter bij patiënten bij wie volume- of zoutdepletie is opgetreden als gevolg van eerder ingestelde therapie met diuretica. Twee tot drie dagen vóór instelling van de behandeling met Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide moet de therapie met diuretica worden stopgezet (zie rubriek 4.5).

Dosering bij nierinsufficiëntie

Omdat de aanvangsdosering van enalapril bij lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring > 30 ml/min en <80 ml/min) 5 – 10 mg is, wordt Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide als startdosis voor deze patiënten niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide is gecontra-indiceerd bij patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 18 jaar wegens gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één 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 Sandoz 20/6 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

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 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 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 (zie rubriek 4.4). Indien dit tijdens behandeling met enalaprilmaleaat/ hydrochloorthiazide het geval is, dient de toediening te worden gestaakt. In deze situatie moet er rekening gehouden worden met een onderliggende nierarteriestenose (zie rubriek 4.4).

Hyperkaliëmie

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

Lithium

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

Lactose

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

Natrium

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

Enalaprilmaleaat

Aortastenose/hypertrofische cardiomyopathie

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

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

Niertransplantatie

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

Hemodialysepatiënten

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

Leverfalen

In zeldzame gevallen is gebruik van ACE-remmers gepaard gegaan met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht of hepatitis en dat voortschrijdt naar fulminante levernecrose en (soms) dood. Het mechanisme van dit syndroom is onopgehelderd. Patiënten die ACE-remmers krijgen en bij wie geelzucht of een sterke verhoging van de leverenzymen optreedt, moeten het gebruik van de ACE-remmer staken en onder passende medische supervisie worden geplaatst (zie rubriek 4.4).

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, afnemende nierfunctie, leeftijd meer dan 70 jaar, diabetes mellitus, tussentijdse voorvallen, met name dehydratie, acute hartdecompensatie, metabole acidose en bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica (bijvoorbeeld spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride) of patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die gepaard gaan met een verhoging van het serumkalium (bijvoorbeeld heparine, trimethoprim of co-trimoxazol ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumbevattende zoutvervangers kan het serumkalium aanzienlijk verhogen, met name bij patiënten met een gestoorde nierfunctie. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale aritmieën veroorzaken. Als gelijktijdig gebruik van enalapril en een van de bovengenoemde middelen passend wordt geacht, moeten deze voorzichtig worden toegepast en met frequente controle van het serumkalium. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Hypolykemie

Diabetici die worden behandeld met orale antidiabetica of insuline bij wie een ACE-remmer wordt gestart, moeten worden geïnstrueerd om zorgvuldig op hypoglykemie te controleren op hypoglykemie, vooral tijdens de eerste maand van gecombineerd gebruik (zie rubriek 4.4 en 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 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 corticosteroiden mogelijk niet afdoende is.

Zeer zelden is een fatale afloop gemeld als gevolg van angio-oedeem in samenhang met oedeem van de larynx of tong. Patiënten bij wie de tong, glottis of larynx aangedaan is, hebben kans op luchtwegobstructie, vooral 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 een ACE inhibitor gebruiken samen met een mTOR (mammalian Target of Rapamycin') remmer (bijvoorbeeld temsirolimus, sirolimus of everolimus) hebben mogelijk een hoger risico op angiooedeem.

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 de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

Anafylactoïde reacties gedurende desensibilisatie met hymenoptera

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.

Anafylactoïde 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).

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.

Zwangerschap

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

Etnische verschillen

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

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 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 4.4).

Metabole en endocriene effecten

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

Behandeling met thiazidediuretica kan gepaard gaan met verhogingen van het cholesterol en de triglyceriden; echter, bij behandeling met de dosering 12,5 mg hydrochloorthiazide werd minimaal of geen effect gemeld. Daarnaast werd in klinisch onderzoek met 6 mg hydrochloorthiazide geen klinisch significant effect op glucose, cholesterol, triglyceriden, natrium, magnesium of kalium gemeld.

Bij bepaalde patiënten is behandeling met thiaziden gepaard gegaan met het optreden van hyperurikemie en/of jicht. Dit effect op hyperurikemie lijkt dosisafhankelijk te zijn, en is bij de dosis 6 mg hydrochloorthiazide in Enalaprilmaleaat/ hydrochloorthiazide niet klinisch significant. Daarnaast kan enalapril het urinezuur in de urine verhogen en daarmee het hyperurikemische effect van hydrochloorthiazide afzwakken.

Net als bij elke patiënt die met diuretica wordt behandeld, dienen de serumelektrolyten op gezette tijden te worden bepaald.

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

Hoewel bij gebruik van thiazidediuretica hypokaliëmie kan optreden, kan gelijktijdige behandeling met enalapril de door het diureticum geïnduceerde hypokaliëmie verminderen. De kans op hypokaliëmie is het hoogst bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met een sterk verhoogde diurese, bij patiënten met onvoldoende orale inname van elektrolyten en bij patiënten die gelijktijdig met 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 bij schildklierfunctie moeten de thiaziden worden stopgezet.

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

Overgevoeligheid

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

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair gesloten kamerhoek-glaucoom

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute voorbijgaande myopie en acuut gesloten kamerhoek-glaucoom. Symptomen zijn onder meer acute verminderde gezichtsscherpte of oculaire pijn en treden meestal op binnen enkele uren tot weken na de start van de behandeling. Onbehandelde gesloten kamerhoek-glaucoom kan leiden tot permanent gezichtsverlies.

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

Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide Sandoz te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Enalaprilmaleaat-hydrochloorthiazide

Andere antihypertensiva

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

Lithium

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

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

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

Niet-steroïde 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 NSAID's (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

Kaliumsparende diuretica kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

ACE-remmers zwakken het door diuretica geïnduceerde kaliumverlies af. Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met enalapril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijvoorbeeld spironolacton, eplerenon, 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).

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.

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).

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 (zie rubriek 4.5).

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).

Alcohol

Alcohol versterkt het hypotensieve effect van ACE-remmers (zie rubriek 4.5).

Acetylsalicylzuur, thrombolitica en β -blokkers

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

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3 en 4.4).

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

Hydrochloorthiazide

Niet-depolariserende relaxantia van de skeletmusculatuur

Thiaziden kunnen de reactie op tubocurarine versterken.

Alcohol, barbituraten en opioïde analgetica

Versterking van orthostatische hypotensie kan optreden (zie rubriek 4.5).

Antidiabetische geneesmiddelen (orale middelen en insuline)

Mogelijk moet de dosering van het diabetische geneesmiddelen worden aangepast (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Colestyramine en colestipolharsen

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

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

Verhoogde kans 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).

Corticosteroiden, ACTH

Versterkte elektrolytenuitscheiding, 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 (zie rubriek 4.5).

Cytostatica (bijvoorbeeld cyclofosfamide, methotrexaat)

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

Pediatrie patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

ACE-remmers:

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

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de kans op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, 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).

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 zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, omdat dit het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie oplevert, terwijl het geen positieve invloed op het ziektebeeld heeft.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

Borstvoeding

Enalapril

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

Als het kind wat ouder is, kan het gebruik van Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Sandoz tijdens borstvoeding worden overwogen als de behandeling noodzakelijk is voor de moeder en het kind wordt gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Hoge doseringen thiazides kunnen door sterke diuresis de melkproductie remmen. Het gebruik van Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Sandoz tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 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 bedienen van machines moet er rekening mee worden gehouden dat er soms duizeligheid of vermoeidheid kan optreden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Sandoz 20/6 wordt over het algemeen goed verdragen. Tijdens klinische studies waren bijwerkingen licht en van voorbijgaande aard en was in de meeste gevallen onderbreken van de behandeling niet nodig.

De meest voorkomende bijwerkingen die tijdens klinische studies met Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Sandoz werden gemeld, waren hoofdpijn en hoest.

Bijwerkingen gemeld met enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide, enalapril alleen of hydrochloorthiazide alleen tijdens klinische studies of nadat het geneesmiddel op de markt is gebracht.

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$)

Zeer zelden (< 10.000)

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

Tabel 1: Bijwerkingen met Enalaprilmaleaat-Hydrochloorthiazide

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen			sialoadenitis			
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)						Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			anemie (waaronder aplastische en hemolytische)	neutropenie, verlagingshemoglobine, verlagingshematocriet, trombocytopenie, agranulocytose, beenmergsuppressie, leukopenie, pancytopenie, lymfadenopathie, autoimmuunziekten		

Endocriene aandoeningen						syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		hypokaliëmie, verhoging van cholesterol, verhoging van triglycerides, hyperurikemie	hypoglykemie (zie rubriek 4.4), hypomagnesiëmie, jicht**	toename in bloedglucose	hypercalciëmie (zie rubriek 4.4)	
Psychische stoornissen		depressie	verwardheid, somnolentie, insomnia, zenuwachtigheid, afgenomen libido**, rusteloosheid	droomstoornis, slaapstoornissen		
Zenuwstelselaandoeningen		hoofdpijn, syncope, smaakverandering	paresthesie, vertigo	parese (als gevolg van hypokaliëmie)		
Oogaandoeningen	wazig zien		xanthopsie			Choroïdale effusie, <u>acute myopie</u> , acuut gesloten kamerhoek-glaucoom
Evenwichtsorgaan en ooraandoeningen			tinnitus			
Hartaandoeningen		hypotensie, orthostatische hypotensie, aritmie, angina pectoris, tachycardie	palpaties, myocardinfarct of cerebrovasculair accident*, mogelijk als gevolg van buitensporige hypotensie bij patiënten met een hoger risico (zie rubriek 4.4)			
Bloedvataandoeningen	duizeligheid		overmatig blozen	fenomeen van Raynaud		

Ademhalingsstelsel borstkas en mediastinum aandoeningen	hoest	dyspneu	rinorroe, keelpijn en heesheid, bronchospasme/astma	longinfiltraten, ademnood (waaronder pneumonitis en longoedeem), rhinitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie	acute respiratory distress - syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)	
Maagdarmstelsel aandoeningen	misselijkheid	diarree, abdominale pijn	ileus, pancreatitis, braken, dyspepsie, constipatie, anorexie, maagirritaties, droge mond, ulcus ventriculi, flatulentie**			
Lever- en gal-aandoeningen				leverfalen, levernecrose (mogelijk fataal), hepatitis – hetzij hepatocellulair of cholestatic, geelzucht, cholecystitis (vooral bij patiënten met al bestaande cholelithiase)		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		uitslag (exanthema), overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem van gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of	diaforese, pruritus, urticaria, alopecia, fotosensibilisatie	erythema multiforme, Stevens-johnsonsyndroom, exfoliatieve dermatitis, toxische epidermale necrolyse, purpura, cutaneuze		Er is een symptoom-complex gemeld dat enkele of alle van de volgende verschijnselen kan omvatten: koorts, serositis, vasculitis, myalgie/myositis,

		larynx is gemeld (zie rubriek 4.4)		lupus erythematosus, erythrodermie, pemphigus		artralgie/artritis, positieve ANA, verhoogde bezinkings-snelheid, eosinofilie en leukocytose. Ook kunnen er uitslag, fotosensitiviteit of andere dermatologische manifestaties optreden.
Skeletspierstelsel-, bindweefsel-, en botaandoeningen		spierkrampen ***	artralgie**			
Nier- en urineweg aandoeningen			nierdisfunctie, nierfalen, proteïnurie	oligurie, interstitiële nefritis		
Voortplantingsstelsel en borst aandoeningen			impotentie	gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie	vermoeidheid, borstkaspijn	malaise, koorts			
Onderzoeken		hyperkaliëmie, verhoging van het serumcreatinine	verhoging van het bloedureum, hyponatriëmie	verhogingen van de leverenzymen, verhogingen van het serumbilirubine		

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

* 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 dosering.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosering met enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. De behandeling met enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide dient te worden gestaakt en de patiënt moet nauwlettend worden geobserveerd. Tot de aanbevolen maatregelen behoren het opwekken van braken, toediening van actieve kool en toediening van een laxeermiddel en/of maagspoelen als de tabletten recent werden ingenomen, terwijl eventuele dehydratie, verstoringen van het elektrolytenevenwicht en hypotensie op de gebruikelijke wijze dienen te worden behandeld.

Enalaprilmaleaat

De opvallendste kenmerken van overdosering die tot op heden gemeld zijn, zijn sterke hypotensie die ongeveer zes uur na inname van de tabletten begint, gelijktijdig met de blokkering van het angiotensinesysteem en stupor. Symptomen in samenhang met een overdosering van ACE-remmers kunnen onder meer circulatoire shock, verstoring van het elektrolytenevenwicht, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitations, 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 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). Enalaprialaat 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 hartritimestoornissen accentueren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Middelen die invloed hebben op het renine-angiotensinesysteem, ACE-remmers, combinaties, ACE-remmer met diuretica
ATC-code: C09B A02

Enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide is een combinatie van een angiotensineconversieenzymremmer (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 enalaprialaat 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

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, 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 HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ($\geq 50\ 000$ 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 HCTZ: 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 ($\sim 25\ 000$ mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ($\sim 100\ 000$ 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 orale absorptie van hydrochloorthiazide is relatief snel.

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

Distributie

De omvang van de absorptie en hydrolyse van enalapril is voor de verschillende doses binnen het aanbevolen therapeutische doseringsbereik gelijk.

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

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

Biotransformatie

Behalve de omzetting in enalapriilaat zijn er geen aanwijzingen dat enalapril in belangrijke mate wordt gemetaboliseerd. Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd maar snel door de nieren uitgescheiden.

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 %). Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd maar wordt snel door de nieren uitgescheiden. Minstens 61 % van de orale dosis wordt binnen 24 uur onveranderd uitgescheiden.

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 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 tijdspanne van 24 uur. Op basis van de gegevens over de hoogste melkconcentraties is de geschatte maximale inname van een pasgeborene bij enkel borstvoeding ongeveer 0,16% van de gewichtsgecorrigeerde dosis van de moeder. Een vrouw die al 11 maanden lang dagelijks 10 mg oraal enalapril nam, had 4 uur na de dosis een hoogste melkconcentratie van 2 μ g/l en ongeveer 9 uur na de dosis een hoogste melkconcentratie van 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 µg/l en 0,63 µg/l. Vier uur na een enkelvoudige dosis enalapril van 5 mg bij één moeder en 10 mg bij twee moeders was de melkconcentratie van enalapriilaat niet-waarneembaar (<0,2 µg/l); enalaprilconcentraties zijn niet bepaald.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

lactose monohydraat
magnesiumstearaat.
maïszetmeel
natriumwaterstofcarbonaat
talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in Al/Al blisters in een kartonnen doosje.

Verpakkingsgroottes 14, 20, 28, 30, 49, 49x1, 50, 50 x 1, 98, 100 en 100x1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Eventueel ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden verwijderd overeenkomstig de 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

RVG 32851

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 februari 2006
Datum van laatste verlenging: 8 april 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024