

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 augustus 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enalaprilmaleaat/HCT 20/12,5 mg Teva, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Enalaprilmaleaat/HCT 20/12,5 mg Teva bevat 20 mg enalaprilmaleaat en 12,5 mg hydrochloorthiazide (HCT) per tablet.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 140 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ronde tabletten met licht schuine kant met de inscripties "EL", "20" en een breukgleuf aan één kant en vlak aan de andere kant.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Deze vaste doseringscombinatie is geïndiceerd bij patiënten met een bloeddruk die onvoldoende gecontroleerd kan worden met alleen enalapril.

Deze vaste doseringscombinatie is eveneens bedoeld om de combinatie van 20 mg enalaprilmaleaat en 12,5 mg hydrochloorthiazide te vervangen bij patiënten die zijn ingesteld op de afzonderlijke actieve bestanddelen in dezelfde verhouding als afzonderlijke medicatie.

Deze vaste doseringscombinatie is niet geschikt voor initiële therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 augustus 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

Enalaprilmaleaat/HCT kan worden toegediend in een enkelvoudige dosis per dag met of zonder voedsel.

Individuele doseringstitratie van beide componenten kan worden aanbevolen. Indien klinisch aangewezen, kan directe overgang van monotherapie met een ACE-remmer naar de vaste combinatie in overweging worden genomen.

Dosering bij patiënten met normale nierfunctie

De gebruikelijke dosering is éénmaal daags één tablet.

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

Bijzondere patiëntengroepen

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

Oudere patiënten

Het is aangetoond dat het gebruik bij oudere patiënten even goed is als bij jongere hypertensieve patiënten. In geval van fysiologische nierinsufficiëntie wordt behandeling met de enkelvoudige component enalapril aanbevolen voordat gestart wordt met de vaste combinatie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Enalaprilmaleaat/HCT bij kinderen is nog niet vastgesteld.

4.3 Contra-indicaties

Met betrekking tot enalapril

Dit geneesmiddel dient niet te worden gebruikt bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor enalaprilmaleaat of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- een voorgeschiedenis van angio-oedeem (Quincke's oedeem) geassocieerd met voorafgaande behandeling met een ACE-remmer en/of bij patiënten met erfelijke of idiopathisch angio-oedeem
- gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met enalapril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5)
- gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6)

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 22 augustus 2024

Bladzijde : 3

- het gelijktijdig gebruik van Enalaprilmaleaat/HCT Teva 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).

Met betrekking tot hydrochloorthiazide

Dit geneesmiddel dient niet te worden gebruikt bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor hydrochloorthiazide of andere sulfonamide-afgeleide geneesmiddelen
- met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring ≤ 30 ml/min)
- anurie
- met ernstig verminderde leverwerking/hepatische encefalopathie.

Enalaprilmaleaat/HCT Teva dient niet samen met aliskiren bevattende producten te worden toegediend bij patiënten met diabetes of nierinsufficiëntie (GFR <60 ml/min/1,73m²) (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Met betrekking tot de hulpstoffen lactose en natrium

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Met betrekking tot enalapril/hydrochloorthiazide

Hypotensie en verstoring elektrolytenbalans

Symptomatische hypotensie wordt zelden waargenomen bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie. Bij hypertensieve patiënten die enalapril/hydrochloorthiazide gebruiken kan symptomatische hypertensie eerder optreden indien er bij de patiënt sprake is van volumedepletie bijvoorbeeld bij diurese, zoutbeperkend dieet, diarree of braken (zie rubriek 4.5 en 4.8). Regelmatige vaststelling van serumelektrolyten moet gedaan worden in zulke patiënten. Speciale aandacht is nodig voor patiënten met ischemische hart- of cerebrovasculaire aandoeningen omdat een ernstige bloeddrukdaling kan leiden tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident. Bij hypertensieve patiënten met hartfalen met of zonder geassocieerd nierfalen is symptomatische hypotensie voorgekomen.

Als hypotensie voorkomt moeten patiënten in een liggende houding worden geplaatst en als dit nodig is kan een intraveneuze infusie met saline worden gegeven. Een transiënte hypotensieve respons is geen contra-indicatie bij andere doses, welke zonder problemen toegediend kunnen worden eens de bloeddruk gestegen is na volume expansie.

Nierinsufficiëntie

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 22 augustus 2024

Bladzijde : 4

Enalapril/hydrochloorthiazide moet niet toegediend worden bij patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring <80 ml/min en >30 ml/min) totdat titratie van enalapril de nood laat zien van de dosis in deze formulatie (zie rubriek 4.2).

Sommige hypertensieve patiënten met geen bestaande nierziekten ontwikkelen verhoogde bloedureum- en creatiniewaarden wanneer enalapril gelijktijdig wordt gegeven met een diureticum (zie rubriek 4.4). Als dit voorkomt moet de behandeling met enalapril/HCT worden gestaakt. Deze situatie kan de mogelijke onderliggende renale bloedvatstenose tot uiting brengen (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van enalaprilmaleaat/hydrochloortiazide samen met aliskiren bevattende producten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes of nierinsufficiëntie (GFR <60 ml/min/1,73m²) (zie rubriek 4.3).

Hyperkaliëmie

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

Lithium

De combinatie van lithium met enalapril en een diureticum is in het algemeen niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van dit product is niet aangetoond in gecontroleerde studies bij kinderen.

Met betrekking tot enalapril

Aorta- of mitraalstenose/hypertrofische cardiomyopathie

Zoals bij alle vasodilatoren dienen ACE-remmers met voorzichtigheid gegeven te worden aan patiënten met een obstructie van de linkerventrikelklep of de uitstroomopening van de aorta en vermeden te worden bij cardiogene shock en hemodynamisch significante obstructie.

Nierinsufficiëntie

Nierfalen is gerapporteerd met enalapril, voornamelijk bij patiënten met ernstig hartfalen of onderliggende nefropathie, waaronder nierarteriestenose. Indien direct gediagnosticeerd en juist behandeld is nierfalen in samenhang met behandeling met enalapril in de meeste gevallen reversibel (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Renovasculaire hypertensie

Bij het gebruik van een ACE-remmer door patiënten met bilaterale renale arteriestenose of stenose van de arterie van een solitair functionerende nier bestaat een toegenomen kans op hypotensie en nierinsufficiëntie. De nierfunctie kan afgenomen zijn met slechts kleine veranderingen van het serumcreatinine. Bij deze patiënten dient de behandeling gestart te worden onder strikte medische supervisie met een lage dosering, dient nauwgezette dosistitratie plaats te vinden en dient de

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 22 augustus 2024

Bladzijde : 5

nierfunctie goed gecontroleerd te worden.

Niertransplantatie

Er bestaat geen ervaring met de toediening van enalapril aan patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben ondergaan. Behandeling met enalapril wordt daarom niet aanbevolen.

Hemodialysepatiënten

Het gebruik van enalapril is niet geïndiceerd bij patiënten die dialyse nodig hebben in verband met nierfalen.

Anafylactoïde reacties zijn voorgekomen bij patiënten die dialyse ondergingen met hoge flux-membranen (zoals AN69®) en gelijktijdig worden behandeld met een ACE-remmer. Bij deze patiënten moet overwogen worden om een andere type dialysemembraan of een andere klasse antihypertensiva te gebruiken.

Leverfalen

In zeldzame gevallen is het gebruik van ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat start met cholestatische geelzucht en hepatitis en dat zich ontwikkelt tot fulminante hepatische necrose en (soms) de dood. Het mechanisme van dit syndroom is niet bekend. Patiënten die ACE-remmers gebruiken en die geelzucht of een sterke verhoging van de leverenzymen ontwikkelen dienen het gebruik van de ACE-remmer te staken en passende medische supervisie te ontvangen (zie rubriek 4.4).

Neutropenie/Agranulocytose

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gerapporteerd bij patiënten die ACE-remmers gebruiken. Bij patiënten met een normale nierwerking en geen andere complicaties treedt neutropenie zelden op. Enalapril dient met extreme voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met collageen vasculaire ziekte, patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, allopurinol of procainamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, in het bijzonder indien er sprake is van een reeds bestaande nierfunctiestoornis. Bij sommige van deze patiënten traden ernstige infecties op die in enkele gevallen niet reageerden op intensieve behandeling met antibiotica. Indien enalapril bij dit soort patiënten gebruikt wordt, wordt aanbevolen om het aantal witte bloedcellen periodiek te controleren en dienen deze patiënten erop gewezen te worden dat ze elk teken van infectie melden.

Hyperkaliëmie/Serumkalium

Stijgingen in het serumkalium zijn voorgekomen bij patiënten die behandeld worden met ACE-remmers, inclusief enalapril. ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Risicofactoren voor de ontwikkeling van hyperkaliëmie zijn nierinsufficiëntie, verminderen van de nierfunctie, leeftijd (>70 jaar), diabetes mellitus, tussenkomende gebeurtenissen bij gedeeltelijke dehydratatie, acute cardiale decompensatie, metabole acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (zoals spirinolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumpreparaten of kaliumbevattende zoutvervangers of patiënten die geneesmiddelen gebruiken die geassocieerd worden met een stijging van het serumkalium (zoals heparine, co-trimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol en aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers). Het gebruik

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 22 augustus 2024

Bladzijde : 6

van kaliumpreparaten, kaliumsparende diuretica of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen voornamelijk bij patiënten met verminderde nierfunctie leiden tot een significante stijging in serumkalium. Hyperkaliëmie kan ernstige of soms fatale hartritmestoornissen veroorzaken. Als gelijktijdig gebruik van enalapril met één de bovengenoemde middelen nodig is, dienen deze met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt en is regelmatige controle van de serumkaliumconcentratie en de nierfunctie aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Diabetici

Diabetici die behandeld worden met orale antidiabetica of insuline moeten goed gecontroleerd worden op hypoglykemie bij de start van de behandeling met een ACE-remmer, vooral tijdens de eerste maand van het gelijktijdige gebruik (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Angio-oedeem van het gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of larynx is gemeld bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers, waaronder enalapril. Dit kan op elk moment van de behandeling optreden. Indien dit optreedt, dient het gebruik van enalapril onmiddellijk gestaakt te worden en dient de patiënt onder controle geplaatst te worden om ervoor te zorgen dat alle symptomen verdwenen zijn voordat de patiënt ontslagen wordt. In die gevallen waarbij de zwelling was beperkt tot het gezicht en de lippen verdween de aandoening over het algemeen zonder behandeling, alhoewel antihistamines hun nut hebben getoond bij het verlichten van de symptomen. Ook in die gevallen waar alleen zwelling van de tong plaatsvindt, zonder ademhalingsmoeilijkheden, is het aan te raden de patiënten langer te controleren, daar behandeling met antihistamines en corticosteroiden onvoldoende kan zijn.

In zeer zeldzame gevallen is fataal verloop gemeld als gevolg van angio-oedeem in combinatie met larynxoedeem of tongoedeem. Bij patiënten waarbij de tong, glottis of larynx bij het oedeem betrokken is, is de kans op ademhalingsmoeilijkheden aanwezig, met name bij degenen met een voorgeschiedenis van ademhalingsmoeilijkheden. Indien de tong, glottis of larynx bij het oedeem betrokken zijn, waardoor obstructie van de luchtwegen kan optreden, dient onmiddellijk de aangewezen behandeling te worden gestart, waaronder mogelijk toedienen van een subcutane adrenaline-oplossing 1:1000 (0,3 tot 0,5 ml) en/of maatregelen om de luchtwegen open te houden.

Voor negroïde patiënten die ACE-remmers gebruiken is gemeld dat deze een hogere incidentie van angio-oedeem hebben dan blanke patiënten. In het algemeen komt het voor dat negroïde individuen meer kans hebben op angio-oedeem.

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

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

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 augustus 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

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

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie voor bijen-/wespenteken

In zeldzame gevallen, ontwikkelden patiënten die behandeld werden met ACE-remmers en gelijktijdig een desensibilisatiekuur voor bijen- en wespenteken ondergingen levensbedreigende anafylactische reacties. Deze reacties werden voorkomen door de behandeling met de ACE-remmer tijdelijk stop te zetten voorafgaand aan iedere desensibilisatie.

Anafylactoïde reacties tijdens LDL-afereze

In zeldzame gevallen ontwikkelden patiënten die behandeld werden met ACE-remmers en gelijktijdig low-density lipoproteïne (LDL)-afereze met dextraansulfaat ondergingen levensbedreigende anafylactische reacties. Deze reacties werden voorkomen door de behandeling met de ACE-remmer tijdelijk stop te zetten voorafgaand aan iedere afereze.

Hoest

Hoest is in samenhang met het gebruik van ACE-remmers gemeld. Kenmerkend is dat de hoest niet-productief is, aanhoudt en verdwijnt na stopzetten van de behandeling. Door ACE-remmers veroorzaakte hoest dient overwogen te worden bij de differentiële diagnose van hoest.

Chirurgie/anesthesie

Enalapril blokkeert de angiotensine II-vorming en daardoor de patiënten benadelen die een grote operatie of anesthesie moeten ondergaan en middelen gebruiken die hypotensie produceren om het renine-angiotensine systeem te compenseren. Hypotensie welke voorkomt als gevolg van dit mechanisme kan ongedaan worden gemaakt door volume expansie (zie rubriek 4.5).

Etnische verschillen

Net als bij andere ACE-remmers, lijkt enalapril minder effectief de bloeddruk te verlagen bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten, mogelijk vanwege een hogere incidentie van personen met een lage reninespiegel in de populatie van negroïde hypertensieven.

Zwangerschap

Een behandeling met ACE-remmers mag niet gestart worden tijdens de zwangerschap. Tenzij het voortzetten van de behandeling met ACE-remmers noodzakelijk geacht wordt, moeten patiënten die zwanger willen worden overgezet worden op een andere antihypertensieve behandeling met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestopt worden en moet, indien nodig, met een alternatieve behandeling gestart worden (zie rubriek 4.3 en 4.6).

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

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 augustus 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

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.

Speciale patiëntengroepen

Bij patiënten met ernstig hartfalen (stadium IV) of bij insulineafhankelijke diabetici (spontane neiging tot hyperkaliëmie) dient de behandeling onder medisch toezicht te worden gestart met een lagere aanvangsdosis.

Onderbreek de behandeling met bètablokkers niet bij een hypertensieve patiënt met coronaire insufficiëntie: de ACE-remmer zal aan de bètablokker worden toegevoegd.

Met betrekking tot hydrochloorthiazide

Fotosensitiviteitsreacties

Er zijn gevallen van fotosensitiviteitsreacties gemeld bij gebruik van thiazidediuretica (zie rubriek 4.8). Als er tijdens de behandeling een fotosensitiviteitsreactie optreedt, wordt aanbevolen de behandeling te onderbreken. Als hertoediening van de behandeling essentieel is, wordt aanbevolen om de gebieden die zijn blootgesteld aan de zon of kunstmatige UVA te beschermen.

Nierinsufficiëntie

Thiaziden kunnen niet de geschikte diuretica zijn bij patiënten met een verminderde nierfunctie en zijn niet werkzaam bij een creatinineklaring van 30 ml/min of minder (zoals matig tot ernstige nierinsufficiëntie) (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

Thiaziden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een gestoorde leverfunctie of progressieve leverfunctiestoornissen, aangezien kleine schommelingen in de vocht- en elektrolytenbalans hepatische coma kunnen bevorderen (zie rubriek 4.4).

Metabole en endocriene effecten

Thiazide behandeling kan de glucosetolerantie wijzigen. Dosisaanpassingen van antidiabetica inclusief insuline kan nodig zijn (zie rubriek 4.4).

Verhoogde cholesterol- en triglycerideconcentraties staan in verband met de behandeling met een thiazidediureticum. Bij een dosis van 12,5 mg hydrochloorthiazide is er echter minimaal tot geen effect. In klinische studies met 6 mg hydrochloorthiazide is er geen klinisch significant effect op glucose, cholesterol, triglyceriden, natrium, magnesium of kalium voorgekomen.

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 augustus 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

Thiazidebehandeling kan hyperurikemie en/of jicht in de hand werken bij bepaalde patiënten. Het effect op hyperurikemie is dosisafhankelijk en is niet klinisch significant bij een dosis van 6 mg hydrochloorthiazide. Enalapril kan de urinezuurconcentratie verhogen en zo het hyperurikemische effect van hydrochloorthiazide doen versterken.

Zoals bij alle patiënten die diurese ondergaan is een regelmatige bepaling van de serumelektrolyten nodig.

Thiaziden (inclusief hydrochloorthiazide) kan een verstoring veroorzaken in de vocht- en elektrolytbalans (hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische acidose). Waarschuwingssymptomen van verstoring in de vocht- en elektrolytbalans zijn xerostomie, dorst, zwakte, slaperigheid, futloosheid, rusteloosheid, spierpijn of –kramp, spierversmoeidheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en gastro-intestinale verstoring zoals misselijkheid en braken.

Hoewel hypokaliëmie zich kan ontwikkelen tijdens het gebruik van thiazidediuretica kan gelijktijdige behandeling met enalapril de diuretica geïnduceerde hypokaliëmie verminderen. Het risico op hypokaliëmie is groot bij patiënten met levercirrose, bij patiënten die snelle diurese ondergaan, bij patiënten met inadequate orale inname van elektrolyten en bij patiënten die gelijktijdige behandeling met corticosteroiden of ACTH krijgen toegediend (zie rubriek 4.5).

Hyponatriëmie kan voorkomen bij oedemateuze patiënten in warm water. Chloridetekort is meestal mild en vereist geen andere behandeling.

Thiaziden kunnen de urinaire calciumexcretie verlagen en veroorzaken een licht gestegen serumcalciumconcentratie in de afwezigheid van gekende aandoeningen van het calciummetabolisme. Opgemerkte hypercalciëmie kan een bewijs zijn van latente hyperparathyroïsmie. Thiaziden moeten gestaakt worden voordat de bij schildklier wordt getest.

Thiaziden kunnen een stijging in urinaire excretie van magnesium veroorzaken, wat kan resulteren in hypomagnesiëmie.

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

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 22 augustus 2024

Bladzijde : 10

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).

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 omvatten acute aanval van afgenomen visuele scherpheid of oculaire pijn, meestal optredend binnen uren tot weken na de start van de inname van enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide.

Onbehandeld acuut afgesloten kamerhoekglaucoom kan tot permanent verlies van het gezichtsvermogen leiden. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk staken van de behandeling met enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide. Overwogen dient te worden of snelle medische of chirurgische behandeling nodig is als de intraoculaire druk niet onder controle is. Een van de risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut afgesloten kamerhoekglaucoom kan zijn een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicilline-allergie.

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/HCT 20/12,5 mg Teva 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.

Overgevoeligheid

Bij patiënten die thiaziden gebruiken zijn overgevoeligheidsreacties voorgekomen bij degene met en zonder een voorgeschiedenis van bronchiale astma. Verergering of activering van systemische lupus erythematosus is voorgekomen bij het gebruik van thiaziden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Met betrekking tot enalapril/hydrochloorthiazide

Andere antihypertensieve middelen

Gelijktijdig gebruik met deze middelen (zoals bèta-adrenerge blokkers, methyldopa, calciumkanaalblokkers) kunnen het hypotensieve effect van enalapril en hydrochloorthiazide verhogen. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of vasodilatoren kan de bloeddruk verder verlagen.

Lithium

Omkeerbare stijgingen in serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn voorgekomen tijdens het gelijktijdige gebruik van lithium met ACE-remmers. Gelijktijdig gebruik van thiazide diuretica kan de

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 22 augustus 2024

Bladzijde : 11

lithiumconcentratie verder verhogen en het risico op lithiumtoxiciteit door ACE-remmers verhogen.

Het gebruik van enalapril/hydrochloorthiazide met lithium is niet aanbevolen, maar als de combinatie nodig is moet de serumlithiumconcentratie worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4.).

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's)

Chronische toediening van NSAID's kan het antihypertensieve effect van een ACE-remmer verlagen of kan het diuretische, natriuretische en antihypertensieve effect van diuretica verlagen.

NSAID's (inclusief COX-2-remmers) en angiotensine II receptor antagonisten of ACE-remmers voegen een ander effect toe aan de stijging in serumkaliumconcentraties en kan resulteren in een verslechtering van de nierfunctie. Deze effecten zijn vaak omkeerbaar. Zelden komt acuut nierfalen voor, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zoals bij ouderen of bij patiënten die volumedepletie hebben, inclusief degen die een diurese behandeling krijgen).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem

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).

Met betrekking tot enalapril

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

ACE-remmers verminderen de diuretica geïnduceerd kaliumverlies. Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met enalapril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (zoals spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituten kunnen leiden tot een significante stijging van kalium in het serum. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van enalapril met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals tacrolimus, 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 is geïndiceerd, moeten zij met voorzichtigheid worden toegediend en moet de concentratie kalium in het serum regelmatig gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4).

Diuretica (thiazide of lusdiuretica)

Voorafgaande behandeling met hoge doseringen diuretica kan resulteren in een vermindering van volume en er kan risico op hypotensie ontstaan wanneer de behandeling met enalapril wordt gestart (zie rubriek 4.4). Het hypotensieve effect kan verminderd worden door de diuretica behandeling te staken of door het volume of zoutopname te verhogen.

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthesie

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 augustus 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12

Gelijktijdig gebruik van bepaalde anesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met ACE-remmers kan resulteren in een verdere daling van de bloeddruk (zie rubriek 4.4).

Goud

Nitritoïde reacties (symptomen zijn blozen, misselijkheid, braken, hypotensie) zijn voorgekomen bij patiënten die goudinjecties krijgen toegediend (bijvoorbeeld natriumaurothiomalaat) en gelijktijdig ACE-remmers krijgen toegediend inclusief enalapril.

Baclofen

Verhoogd risico op hypotensie, vooral orthostatische.

Controle van de bloeddruk en indien nodig aanpassing van de dosering van het antihypertensivum.

Sympathomimetica

Sympathomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers verminderen.

Antidiabetica (insuline, hypoglycemische sulfonamides)

Epidemiologisch onderzoek suggereert dat gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en antidiabetica (insuline, orale hypoglycemische stoffen) kan leiden tot een verhoging van bloedglucoseverlagende effect met het risico op hypoglycemie. Dit fenomeen komt meer voor tijdens de eerste weken van de gecombineerde behandeling en bij patiënten met verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.8).

Alcohol

Alcohol verhoogt het hypotensieve effect van ACE-remmers.

Acetylsalicylzuur, thrombolytica, bètablokkers

Enalapril kan veilig gelijktijdig gebruikt worden met acetylsalicylzuur (bij cardiologische doses), trombolytica en bètablokkers.

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).

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.

Estramustine

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 22 augustus 2024

Bladzijde : 13

Risico op verhoogde bijwerkingen zoals angioneurotisch oedeem (angio-oedeem).

Met betrekking tot hydrochloorthiazide

Niet depolariserende spierverslappers

Thiaziden kunnen de reactie op tubocurarine verhogen.

Alcohol, barbituraten of opioïde analgetica

Potentiatie van orthostatische hypotensie kan voorkomen.

Antidiabetische geneesmiddelen (orale middelen en insuline)

Het aanpassen van de dosis van het antidiabetische geneesmiddel kan nodig zijn (zie rubriek 4.8).

Cholestyramine en colestipolresines

Absorptie van hydrochloorthiazide wordt verlaagd door de aanwezigheid van anionische uitwisselingsresines. Eenmalige dosis van ofwel cholestyramine of colestipolresine bindt het hydrochloorthiazide en vermindert zijn absorptie vanuit de gastro-intestinale tractus tot respectievelijk 85% en 43%.

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

Verhoogde kans op torsades des pointes.

Corticosteroiden, ACTH

Verhoogde electrolytuitscheiding, voornamelijk hypokaliëmie.

Kaliuretische diuretica (zoals furosemide), amfotericine B (i.v.), carbenoxolon of laxativa misbruik.

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

Pressoramines (zoals noradrenaline)

Het effect van pressoramines kan verminderd zijn.

Cytostatica (zoals cyclofosfamide, methotrexaat)

Thiaziden kunnen de renale uitscheiding van cytotoxische geneesmiddelen verminderen en hun myelosuppressieve effecten potentiëren.

Hyponatriëmie geneesmiddelen (zoals maar niet beperkt tot diuretica, desmopressine, antidepressiva die de heropname van serotonine remmen, carbamazepine en oxcarbazepine)

Bepaalde medicijnen zijn vaker betrokken bij het optreden van hyponatriëmie. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyponatriëmie.

Digitalis glycosiden

Hypokaliëmie kan de respons van het hart op het toxische effect van digitalis begunstigen of verergeren (zoals verhoging van de ventriculaire prikkelbaarheid).

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 augustus 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

Jodiumhoudende contrastmiddelen

In geval van uitdroging veroorzaakt door diuretica, verhoogd risico op acuut nierfalen, vooral bij gebruik van grote doses jodiumhoudende contrastmiddelen. Rehydratatie vóór toediening van het geïodeerde product.

Calciumzouten

Risico op hypercalciëmie als gevolg van verminderde eliminatie van calcium via de urine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

ACE-remmers

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

Er is geen sluitend epidemiologisch bewijs met betrekking tot de kans op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Een kleine verhoging van de kans kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij het voortzetten van de behandeling met ACE-remmers van essentieel belang wordt geacht, moet een patiënte die probeert zwanger te worden overgezet worden op een andere antihypertensieve behandeling met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers direct gestopt worden en zonodig een andere behandeling worden ingesteld.

Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers tijdens het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraagde ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3).

Maternale oligohydramnion kan voorkomen, wat waarschijnlijk wijst op een verminderde nierfunctie van de foetus, en kan leiden tot contracturen van de ledematen, craniofaciale misvormingen en de ontwikkeling van pulmonale hypoplasie.

Als vanaf het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan een ACE-remmer mocht optreden, wordt echoscopie van de nierfunctie en schedel aangeraden. Pasgeborenen van wie de moeder een ACE/remmer heeft gebruikt, moeten nauwlettend gecontroleerd worden op hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide

Er is beperkte ervaring over hydrochloorthiazide gebruik tijdens de zwangerschap, voornamelijk tijdens het eerste trimester. Dierstudies zijn insufficiënt. Hydrochloorthiazide kan de placenta doorkruizen. Gebaseerd op het farmacologische werkingsmechanismen van hydrochloorthiazide kan het gebruik tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaire perfusie verhinderen en zodoende foetale en neonale effecten zoals icterus, verstoring in elektrolytenbalans en trombocytopenie veroorzaken.

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 augustus 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

Hydrochloorthiazide moet niet gebruikt worden bij zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of preëclampsie, vanwege het risico op een verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie, zonder een gunstig effect te hebben op het verloop van de aandoening.

Hydrochloorthiazide moet niet gebruikt worden voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen behalve in zeldzame gevallen waarbij 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/HCT 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/HCT 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 uitgescheiden in de moedermelk.

Thiaziden kunnen in hoge doseringen oorzaak zijn van ernstige diurese dat de melkproductie kan inhiberen. Het gebruik van enalaprilmaleaat/HCT tijdens de borstvoeding is niet aanbevolen. Als enalaprilmaleaat/HCT wordt gebruikt tijdens de borstvoeding, moet de dosis zo laag mogelijk zijn.

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

Bij het autorijden of het bedienen van machines moet rekening gehouden worden met het feit dat soms duizeligheid of vermoeidheid kunnen ontstaan (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die voorkomen bij gebruik van enalapril/hydrochloorthiazide, enkel enalapril of enkel hydrochloorthiazide zowel tijdens klinisch onderzoek of nadat het geneesmiddel op de markt was, zijn:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 augustus 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

Niet bekend: niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: anemie (inclusief aplastische en hemolytische anemie).

Zelden: neutropenie, verlaagt hemoglobine, verlaagde hematocriet, trombocytopenie, leukopenie, agranulocytose, beenmerg onderdrukking, pancytopenie, lymfadenopathie, auto-immuunziekten.

Endocriene aandoeningen

Niet bekend: ongepaste secretie van antidiuretisch hormoon-syndroom (SIADH).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: hypokaliëmie, verhoogd cholesterol, verhoogd triglyceriden, hyperurikemie.

Soms: hypoglykemie (zie rubriek 4.4), hypomagnesiëmie, jicht*.

Zelden: verhoogde bloedglucoseconcentratie.

Zeer zelden: hypercalciëmie (zie rubriek 4.4).

Psychische stoornissen

Vaak: depressie.

Soms: verwardheid, slapeloosheid, zenuwachtigheid, verminderd libido*.

Zelden: abnormale dromen, slaapproblemen.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, syncope, smaakstoornis.

Soms: slaperigheid, paresthesie, vertigo.

Zelden: paresis (als gevolg van hypokaliëmie).

Oogaandoeningen

Zeer vaak: wazig zien.

Niet bekend: acute nauwe-kamerhoekglaucoom, acute myopie, choroïdale effusie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: oorsuizen.

Hartaandoeningen

Zeer vaak: duizeligheid.

Vaak: ritmestoornissen, angina pectoris, tachycardie.

Soms: palpitaties, myocardinfarct of cerebrovasculaire aandoening, mogelijk secundaire tot excessieve hypotensie in hoog-risico patiënten (zie rubriek 4.4).

Bloedvataandoeningen

Vaak: hypotensie, orthostatische hypotensie.

Soms: blozen.

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 augustus 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 17

Zelden: syndroom van Raynaud.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer vaak: hoest.

Vaak: dyspneu.

Soms: rhinorroe, zere keel en heesheid, bronchospasmen/astma.

Zelden: pulmonale infiltraten, respiratoire aandoeningen (inclusief pneumonitis en pulmonaire oedeem), rhinitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie.

Zeer zelden: 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4).

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid.

Vaak: diarree, buikpijn.

Soms: ileus, pancreatitis, braken, dyspepsie, constipatie, anorexia, gastrische irritatie, droge mond, peptische ulcus, flatulentie*.

Zelden: stomatitis/aften, glossitis.

Zeer zelden: intestinaal angio-oedeem.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: leverfalen, hepatitis – hepatocellulair of cholestatisch, hepatitische necrose (kan fataal zijn), geelzucht, cholestase (vooral bij patiënten met reeds bestaande cholelithiasis).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: huiduitslag (exantheem), overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem, angioneurotisch oedeem van het gezicht, de ledematen, lippen, tong, glottis en/of larynx zijn voorgekomen (zie rubriek 4.4).

Soms: diaforese, pruritus, urticaria, alopecie.

Zelden: erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, exfoliatieve dermatitis, toxische epidermale necrolyse, purpura, cutaneuze lupus erythematosus, pemfigus, erythroderma.

Er is een symptoomcomplex gemeld dat één of alle onderstaande stoornissen kan omvatten: koorts, serositis, vasculitis, myalgie/myositis, artralgie/artritis, positieve ANA, verhoogde ESR, eosinofilie, en leukocytose, rash, fotosensitiviteit of andere dermatologische symptomen kunnen optreden.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: spierkrampen**.

Soms: artralgie*.

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: verminderde nierfunctie, nierfalen, proteïnurie.

Zelden: oligurie, interstitiële nefritis.

ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 22 augustus 2024

Bladzijde : 18

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: impotentie.

Zelden: gynaecomastie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: asthenie.

Vaak: pijn op de borst, vermoeidheid.

Soms: malaise, koorts.

Onderzoeken

Vaak: hyperkaliëmie, verhoogt serumcreatinine.

Soms: verhoogd ureumgehalte in het bloed, hyponatriëmie.

Zelden: verhoging van de leverenzymen, verhoging van serumbilirubine.

* Deze bijwerkingen zijn alleen relevant voor de hydrochloorthiazide doses van 12,5 mg en 25 mg.

** De frequentie van spierkrampen is vaak voorkomend als het gaat om een dosis van 12,5 mg en 25 mg hydrochloorthiazide. De frequentie is soms voorkomend als het gaat om een dosis van 6 mg hydrochloorthiazide.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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 overdosis

Enalaprilmaleaat/HCT 20 mg/12,5 mg Teva.

De behandeling is symptomatische en ondersteunend. Behandeling met enalapril/hydrochloorthiazide moet gestopt worden en de patiënt moet nauwkeurig worden gecontroleerd. Aanbevolen maatregelen zijn inductie van emesis, toediening van geactiveerd houtkool en toediening van een laxativa als de inname recent is. Correctie van de dehydratatie, elektrolytverstoring en hypotensie bij vastgestelde procedures.

Met betrekking tot enalapril

De meest opvallende verschijnselen van overdosering die tot op heden zijn gemeld zijn een duidelijke hypotensie, die ongeveer zes uur na inname van de tabletten begint, tegelijk met een blokkering van het

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 22 augustus 2024

Bladzijde : 19

renine-angiotensine-systeem, en stupor.

Symptomen in verband met een overdosis ACE-remmers zijn o.a. circulatoire shock, verstoorde elektrolytenbalans, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitations, bradycardie, duizeligheid, angst en hoesten. Na inname van 300 mg of 440 mg enalapril zijn enalapriilaatconcentraties in het serum waargenomen die resp. 100 en 200 maal hoger waren dan gebruikelijk is na therapeutische doseringen.

De aanbevolen behandeling van een overdosering is intraveneuze infusie met normale saline-oplossing. Als hypotensie voorkomt moet de patiënt worden neergelegd in een shock-positie. Indien mogelijk moet een behandeling met angiotensine II infusie en/of intraveneuze catecholamines worden overwogen. Als de inname recent is, moeten er maatregelen genomen worden om enalapril te verwijderen (zoals emesis, maagspoeling, toediening van absorbentia en natriumsulfaat). Enalapriilaat kan verwijderd worden uit de algemene circulatie door hemodialyse (zie rubriek 4.4). Pacemaker behandeling is geïndiceerd bij bradycardie die behandelingresistent is. Vitale functies, serum elektrolyten en creatinine concentraties moeten continu worden gecontroleerd.

Met betrekking tot hydrochloorthiazide

De meest voorkomende klachten worden veroorzaakt door elektrolytdepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratie als gevolg van excessieve diurese. Als digitalis is toegediend kan hypokaliëmie hartritme stoornissen accentueren.

Combinatie

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. De behandeling met Enalaprilmaleaat/HCT 20 mg/12,5 mg dient gestaakt te worden en de patiënt zorgvuldig gecontroleerd. Aanbevolen maatregelen zijn het opwekken van braken, toediening van geactiveerde kool en van een laxeermiddel en/of maagspoeling als de tabletten kortgeleden zijn ingenomen. Een mogelijke dehydratie, verstoringen in de elektrolytenbalans en hypotensie dienen op de geëigende manier te worden behandeld. Enalapriilaat kan uit de bloedbaan verwijderd worden via hemodialyse (zie rubriek 4.4). De mate waarin hydrochloorthiazide verwijderd wordt is niet vastgesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmers en diuretica, ATC-code: C09B A02

Farmacologisch werkingsmechanisme

Met betrekking tot enalapril

Enalaprilmaleaat is het maleaatzout van enalapril, een derivaat van twee aminozuren, L-alanine en L-proline. Het angiotensineconverterend enzym (ACE) is een peptidyl-dipeptidase dat de omzetting van angiotensine I in de bloeddrukverhogende stof angiotensine II katalyseert. Na absorptie wordt enalapril gehydrolyseerd tot enalapriilaat, dat ACE remt. Remming van ACE veroorzaakt een verlaagde concentratie van angiotensine II in het plasma, wat leidt tot een verhoogde renine-activiteit in het

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 22 augustus 2024

Bladzijde : 20

plasma (door verwijdering van de negatieve feedback van de renine-afgifte), en een verminderde aldosteronsecretie.

ACE is identiek aan kininase II. Op deze manier kan enalapril ook de afbraak van bradykinine, een krachtige vasodepressorpeptide, blokkeren. De rol die dit proces speelt in het therapeutisch effect van enalapril is nog niet opgehelderd.

Met betrekking tot hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum dat werkt als vochtuitdrijvende en bloeddrukverlagende stof, door de tubulaire resorptie van natrium in het corticale dilutie-segment te remmen.

Het versterkt de natrium- en chlorideuitscheiding, en in mindere mate ook de uitscheiding van kalium en magnesium in de urine. Daardoor neemt de diurese toe en heeft de stof een antihypertensieve werking.

Kenmerken van de antihypertensieve werking

Met betrekking tot enalapril

Terwijl men aanneemt dat het mechanisme waardoor enalapril de bloeddruk verlaagt vooral de suppressie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem is, heeft enalapril zelfs bij hypertensieve patiënten met een laag reninegehalte een antihypertensief effect.

Toediening van enalapril aan patiënten met hypertensie resulteert in een verlaging van de bloeddruk, zowel bij liggen als bij staan, zonder significante toename van de hartslag.

Symptomatische orthostatische hypotensie komt niet vaak voor. Bij sommige patiënten kan een behandeling van diverse weken nodig zijn om een optimale bloeddrukverlaging te verkrijgen. Abrupt staken van de behandeling met enalapril is niet in verband gebracht met een snelle verhoging van de bloeddruk.

Een effectieve remming van de ACE-activiteit treedt meestal 2 tot 4 uur na orale toediening van een individuele dosis enalapril op. Meestal werd het begin van de antihypertensieve activiteit na een uur waargenomen, en was de bloeddrukdaling na 4 tot 6 uur maximaal. De duur van het effect is dosisafhankelijk. Bij de aangeraden doseringen bleken de antihypertensieve en hemodynamische effecten echter tenminste 24 uur aan te houden.

Bij hemodynamisch onderzoek bij patiënten met essentiële hypertensie ging de bloeddrukdaling gepaard met een verlaging van de perifere arteriële weerstand, met een verhoogde cardiale output en weinig of geen verandering in de hartslag. Na toediening van enalapril nam de renale doorbloeding toe; de glomerulaire filtratiesnelheid was onveranderd. Er waren geen aanwijzingen van een natrium- of waterretentie. Bij patiënten met een lage glomerulaire filtratiesnelheid voorafgaande aan de behandeling nam deze snelheid echter meestal toe.

Bij korte klinische onderzoeken bij diabetische en niet-diabetische patiënten met een nierziekte werd een vermindering van de albuminurie en de urinaire excretie van IgG en totaal eiwit in urine gezien na toediening van enalapril.

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 22 augustus 2024

Bladzijde : 21

Als het middel tegelijk met thiazidediuretica gegeven werd, was het bloeddrukverlagend effect van enalapril ten minste additief. Enalapril kan het ontstaan van door thiaziden veroorzaakte hypokaliëmie verminderen of voorkomen.

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.

Met betrekking tot hydrochloorthiazide

De diuretische activiteit begint na ongeveer 2 uur. De diuretische activiteit wordt na 4 uur maximaal en houdt 6 tot 12 uur aan.

Boven een bepaalde dosering bereiken de thiazidediuretica een plateau wat betreft het therapeutische effect, terwijl de bijwerkingen blijven toenemen. Als de behandeling niet effectief is, heeft verhoging van de dosering tot boven de aanbevolen dosis geen effect en veroorzaakt vaak meer bijwerkingen.

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

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 22 augustus 2024

Bladzijde : 22

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 (~25.000 mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis (~100.000 mg) (zie ook rubriek 4.4).

Met betrekking tot de combinatie

Bij klinisch onderzoek verlaagde de gelijktijdige toediening van enalapril en hydrochloorthiazide de bloeddruk significanter dan bij toediening van de middelen als monotherapie.

Toediening van enalapril remt het renine-angiotensine-aldosteronsysteem en vermindert vaak het kaliumverlies dat geïnduceerd is door hydrochloorthiazide.

Combinatie van een ACE-remmer met een thiazidediureticum veroorzaakt een synergistisch effect en verlaagt bovendien de kans op hypokaliëmie die door het diureticum alleen wordt veroorzaakt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gelijktijdige toediening van enalapril en hydrochloorthiazide in diverse doseringen heeft weinig of geen effect op de biologische beschikbaarheid van deze twee stoffen.

Met betrekking tot enalapril

Absorptie

Oraal enalapril wordt snel geabsorbeerd, en de maximale serumconcentraties van enalapril ontstaan binnen 1 uur. Op basis van de hoeveelheden die in de urine worden teruggevonden is de absorptie van enalapril uit oraal enalaprilmaleaat ongeveer 60%. De absorptie van oraal enalapril wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel in het maagdarmkanaal.

Distributie

Na absorptie wordt oraal enalapril snel en uitgebreid gehydrolyseerd tot enalapriilaat, een krachtige remmer van het ACE. De maximale serumconcentraties van enalapriilaat ontstaan 3 tot 4 uur na een orale dosis enalaprilmaleaat. De effectieve halfwaardetijd voor accumulatie van enalapril na multiple doses van oraal enalapril is 11 uur. In personen met normale nierfunctie werden steady-state serumconcentraties enalapriilaat na 4 dagen behandelen bereikt.

Binnen het bereik van de therapeutisch relevante concentraties was de binding van enalapril aan plasmaproteïnen bij de mens niet hoger dan 60%.

Lactatie

Na een enkelvoudige orale dosis van 20 mg die vijf vrouwen postpartum kregen, lag de hoogste melkconcentratie van enalapril gemiddeld op 1,7 µg/l (range tussen 0,54 en 5,9 µg/l) op 4 tot 6 uur na de dosis. De hoogste melkconcentratie van enalapriilaat lag gemiddeld op 1,7 µg/l (range tussen 1,2 en 2,3 µg/l); de hoogste concentraties traden op verschillende momenten op in een tijdspanne van 24 uur.

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 augustus 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 23

Op basis van de gegevens over de hoogste melkconcentraties is de geschatte maximale inname van een pasgeborene bij enkel borstvoeding ongeveer 0,16% van de gewichtsgecorrigeerde dosis van de moeder. Een vrouw die al 11 maanden lang dagelijks 10 mg oraal enalapril nam, had 4 uur na de dosis een hoogste melkconcentratie van 2 µg/l en ongeveer 9 uur na de dosis een hoogste melkconcentratie van enalaprialaat van 0,75 µg/l. De totale hoeveelheden enalapril en enalaprialaat 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 enalaprialaat niet-waarneembaar (<0,2 µg/l); enalaprilconcentraties zijn niet bepaald.

Biotransformatie

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

Eliminatie

Excretie van enalaprialaat vindt voornamelijk via de nieren plaats. De belangrijkste componenten in de urine zijn enalaprialaat, die ongeveer 40% van de dosis uitmaakt, en onveranderd enalapril (20%).

Verminderde nierfunctie

De blootstelling aan enalapril en enalaprialaat is verhoogd bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een lichte tot matig ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 40-60 ml/min) was de AUC van enalaprialaat bij steady state ongeveer tweemaal zo hoog als bij patiënten met een normale nierfunctie na toediening van 5 mg eenmaal daags. Bij een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≤30 ml/min) was de AUC met een factor 8 verhoogd. De effectieve halfwaardetijd van enalaprialaat na meerdere doses enalaprilmaleaat is bij deze mate van nierfunctiestoornis verlengd, en het duurt langer voordat de steady state wordt bereikt (zie rubriek 4.2, Dosering bij verminderde nierfunctie).

Enalaprialaat kan via hemodialyse uit de bloedsomloop verwijderd worden. De klaring bij dialyse is 62 ml/min.

Met betrekking tot hydrochloorthiazide

Absorptie

De orale absorptie van hydrochloorthiazide is betrekkelijk snel.

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

Distributie

De eiwitbinding is ongeveer 40%.

De gemiddelde plasmahalfwaardetijd na vasten is 5 tot 15 uur.

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 augustus 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 24

Eliminatie

Hydrochloorthiazide wordt snel door de nieren geëlimineerd en onveranderd (> 95%) in de urine uitgescheiden. Ten minste 61% van de orale dosis wordt binnen 24 uur onveranderd uitgescheiden.

Bij renale en cardiale stoornissen, zoals bij ouderen, is de renale klaring van hydrochloorthiazide verminderd en de eliminatiehalfwaardetijd verlengd. Ouderen bleken ook verhoogd maximale plasmaconcentraties te hebben.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek brachten geen speciale risico's voor de mens aan het licht op basis van conventioneel onderzoek naar de farmacologische veiligheid, de toxiciteit na herhaalde doseringen, de genotoxiciteit en de mogelijke carcinogeniciteit.

Onderzoek naar de reproductieve toxiciteit geeft aan dat enalapril geen effect op de fertiliteit en de voortplanting bij ratten heeft, en niet teratogeen is. Bij een onderzoek waarbij vrouwelijke ratten voor de paring en tijdens de dracht een dosering kregen was er een verhoogde incidentie van de nakomelingensterfte tijdens de lactatieperiode.

Het is aangetoond dat het middel de placenta passeert en in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Angiotensineconverteerend enzymremmers als klasse bleken foetotoxisch te zijn (ze veroorzaakten letsel en/of de dood bij de foetus) als ze tijdens het tweede of derde trimester werden toegediend.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta, maar niet de bloed-hersenbarrière.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Natriumwaterstofcarbonaat
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 augustus 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 25

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Doordrukstrips van OPA/Alu/PVC koud vormbaar folie/Aluminium folie

Enalaprilmaleaat/HCT 20/12,5 mg Teva is verpakt in blisterverpakkingen à 14, 20, 28, 28 (4x7), 30, 49 (49x1), 50, 56, 60, 90, 98, 98 (14x7) en 100 tabletten en in eenheidsafleververpakkingen (EAV) à 50 en 300 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 34163

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 februari 2010

Datum van laatste verlenging: 8 april 2010

**ENALAPRILMALEAAT/HCT 20/12,5 MG TEVA
tabletten**

Module I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 augustus 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 26

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.6 en 4.8: 26 juli 2024.

0824.11v.FN