

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enalapril Sandoz 5 mg tabletten
Enalapril Sandoz 20 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg enalaprilmaleaat.
Elke tablet bevat 20 mg enalaprilmaleaat.

Enalapril Sandoz 5 mg tabletten:
Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 123,3 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Enalapril Sandoz 20 mg tabletten:
Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 111,9 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Enalapril Sandoz 5 mg tabletten: ovale, convexe, witte tabletten, aan één zijde een breukgleuf met inscriptie "EN 5", lengte: 10,9 - 11,5 mm.

Enalapril Sandoz 20 mg tabletten: ovale, convexe, oranje tabletten, aan één zijde een breukgleuf met inscriptie "EN 20", met witte vlekjes op de oppervlakte en in de tabletmassa, lengte: 10,9 - 11,5 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van hypertensie
- Behandeling van symptomatisch hartfalen
- Preventie van symptomatisch hartfalen bij patiënten met asymptomatische linkerventrikeldysfunctie (ejectiefractie $\leq 35\%$)

(zie rubriek 5.1)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De absorptie van enalaprilmaleaat wordt niet door voedsel beïnvloed.

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

Hypertensie

De aanvangsdosis bedraagt 5 tot maximaal 20 mg, afhankelijk van de graad van de hypertensie en de conditie van de patiënt (zie onder). Enalapril Sandoz wordt eenmaal daags toegediend. Bij milde hypertensie bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis 5 tot 10 mg. Bij patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijvoorbeeld renovasculaire hypertensie, zout-en/of volumedepletie,

hartdecompensatie, of ernstige hypertensie) kan na de eerste dosis een sterke bloeddrukverlaging optreden. Bij dergelijke patiënten wordt een aanvangsdosis van 5 mg of lager aanbevolen en de aanvang van de behandeling moet onder medische supervisie worden ingesteld.

Eerdere behandeling met hoge doses diuretica kan bij instelling van de behandeling met enalaprilmaleaat volumedepletie en een risico op hypotensie geven. Bij dergelijke patiënten wordt een aanvangsdosis van 5 mg of lager aanbevolen. Waar mogelijk moet de behandeling met diuretica 2-3 dagen voor instelling van de behandeling met Enalapril Sandoz worden stopgezet. De nierfunctie en het serumkalium moeten worden gecontroleerd.

De gebruikelijke onderhoudsdosering bedraagt 20 mg per dag. De maximale onderhoudsdosering is 40 mg per dag.

Hartfalen/asymptomatische linkerventrikeldysfunctie

Bij de behandeling van symptomatisch hartfalen wordt enalaprilmaleaat samen met diuretica en waar aangewezen met digitalis of betablokkers toegepast. De aanvangsdosis van enalaprilmaleaat bij patiënten met symptomatisch hartfalen of asymptomatische linkerventrikeldysfunctie bedraagt 2,5 mg en dient onder nauwlettend medisch toezicht te worden toegediend om het initiële effect op de bloeddruk vast te stellen. In de afwezigheid van, of na effectieve behandeling van symptomatische hypotensie na instelling van behandeling met enalaprilmaleaat voor hartfalen, moet de dosis geleidelijk worden opgehoogd tot de gebruikelijke onderhoudsdosis van 20 mg, als een enkele of twee verdeelde doses, op geleide van de verdraagbaarheid. Aanbevolen wordt deze dosistitratie over een periode van 2 tot 4 weken uit te voeren. De maximale dosering is 40 mg per dag verdeeld over twee doses.

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

Week	Dosis Mg/dag
Week 1	Dagen 1-3: 2,5 mg/dag* in een enkele dosis Dagen 4-7: 5 mg/dag in twee verdeelde doses
Week 2	10 mg/dag in een enkele dosis of in twee verdeelde doses
Week 3 en 4	20 mg/dag in een enkele dosis of in twee verdeelde doses

* Bijzondere voorzorgen moeten in acht worden genomen bij patiënten met een gestoorde nierfunctie of die diuretica gebruiken (zie rubriek 4.4).

De bloeddruk en de nierfunctie dienen zowel voor als na het instellen van een behandeling met enalaprilmaleaat nauwlettend te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4), omdat hypotensie en (zeldzamer) een daaruit voortvloeiende nierinsufficiëntie zijn gemeld. Bij patiënten die met diuretica worden behandeld, dient de dosering daarvan zo mogelijk voor het begin van de behandeling met enalaprilmaleaat te worden verlaagd. Het optreden van hypotensie na de aanvangsdosis van enalaprilmaleaat houdt niet in dat de hypotensie tijdens chronische behandeling met enalaprilmaleaat zal terugkeren en sluit voortgezet gebruik van het geneesmiddel niet uit. Het serumkalium en de nierfunctie dienen ook te worden gecontroleerd

Dosering bij nierinsufficiëntie

Over het algemeen dienen de intervallen tussen de toedieningen van enalapril te worden verlengd en/of dient de dosering te worden verlaagd.

Tabel 2: Dosering bij nierinsufficiëntie

Creatinineklaring (CrK)	Aanvangsdosis
--------------------------------	----------------------

ml/min	mg/dag
30 < CrK < 80 ml/min	5 - 10 mg
10 < CrK ≤ 30 ml/min	2,5 mg
CrK ≤ 10 ml/min	2,5 mg op dialysedagen*

* zie rubriek 4.4- Hemodialysepatiënten

Enalapriilaat kan worden gedialyseerd. Op de niet-dialysedagen dient de dosering op de bloeddrukreactie te worden afgestemd.

Gebruik bij ouderen

De dosis moet worden aangepast aan de nierfunctie van de oudere patiënt (zie rubriek 4.4., Gestoorde nierfunctie).

Pediatische patiënten

Voor patiënten die tabletten kunnen doorslikken moet de dosis worden geïndividualiseerd op geleide van het patiëntprofiel en de respons op de bloeddruk. Bij patiënten van 20 tot < 50 kg is de aanbevolen aanvangsdosis 2,5 mg en bij patiënten ≥ 50 kg 5 mg. Enalapril Sandoz wordt eenmaal daags gegeven. De dosering moet worden aangepast op geleide van de behoefte van de patiënt tot maximaal 20 mg/dag bij patiënten 20 tot < 50 kg en 40 mg bij patiënten ≥ 50 kg (zie rubriek 4.4).

Enalaprilmaleaat wordt niet aanbevolen voor gebruik bij neonaten en bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min/1,73m², omdat er geen gegevens beschikbaar zijn.

Wijze van toediening

Oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of een andere ACE-remmer
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem in verband met eerdere behandeling met een ACE-remmer
- Erfelijke of idiopathische angio-oedeem
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Gelijktijdig gebruik van Enalapril Sandoz met producten die aliskiren bevatten, 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 Enalapril Sandoz mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symptomatische hypotensie

Bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie wordt symptomatische hypotensie zelden gezien. Bij hypertensiepatiënten die enalaprilmaleaat krijgen zal symptomatische hypotensie eerder optreden als er bij de patiënt sprake is van volumedepletie, bijvoorbeeld bij behandeling met diuretica, zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken (zie rubriek 4.5 en rubriek 4.8). Bij patiënten met hartfalen al of niet met nierinsufficiëntie is symptomatische hypotensie waargenomen. In het bijzonder kan dit optreden bij patiënten met ernstigere vormen van hartfalen zoals kan blijken uit het gebruik van hoge doses lisdiuretica, hyponatriëmie of gestoorde nierfunctie. Bij deze patiënten moet de behandeling onder medisch toezicht worden ingesteld en de patiënten moeten bij aanpassing van de dosis enalaprilmaleaat en/of het diureticum nauwlettend worden

gevolgd. Soortgelijke overwegingen kunnen gelden voor patiënten met een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoening bij wie een excessieve bloeddrukdaling een myocardinfarct of cerebrovasculair accident tot gevolg zou kunnen hebben.

Indien hypotensie optreedt, dient men de patiënt neer te leggen; en, indien nodig wordt een normale natriumchlorideoplossing 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.

Bij sommige patiënten met hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan met enalaprilmaleaat een additionele verlaging van de systemische bloeddruk optreden. Dit effect is te verwachten en vormt in de regel geen reden de behandeling te staken. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan een verlaging van de dosering en/of staken van de toediening van het diureticum en/of enalaprilmaleaat noodzakelijk zijn.

Aorta of mitralisstenose/Hypertrofische cardiomyopathie

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

Gestoorde nierfunctie

In geval van een nierfunctiestoornis (creatinineklaring <80 ml/min) moet de aanvangsdosering enalaprilmaleaat worden aangepast op basis van de creatinineklaring van de patiënt (zie rubriek 4.2) en dan op geleide van de reactie van de patiënt op de behandeling. Routinematige controle van het kalium en creatinine behoren tot de standaard medische praktijk voor deze patiënten.

In samenhang met enalaprilmaleaat 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 enalaprilmaleaat meestal reversibel.

Bij sommige hypertensiepatiënten zonder zichtbaar eerder bestaand nierlijden is bij gelijktijdige toediening van enalaprilmaleaat en een diureticum verhoging van het bloedureum en het creatinine opgetreden. Mogelijk moet de dosering van enalaprilmaleaat worden verlaagd en/of moet het diureticum worden stopgezet. Bij deze situatie dient men alert te zijn op de mogelijkheid van onderliggende nierarteriestenose (zie rubriek 4.4, Renovasculaire hypertensie).

Renovasculaire hypertensie

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

Niertransplantatie

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

Leverfalen

In zeldzame gevallen is gebruik van ACE-remmers gepaard gegaan met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht 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.

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 enalaprilmaleaat 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 enalaprilmaleaat bij dergelijke patiënten wordt gebruikt, wordt periodieke controle van het aantal witte bloedcellen geadviseerd en dienen de patiënten geïnstrueerd te worden elk teken van infectie te melden.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Angioneurotisch oedeem van het gelaat, 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 onmiddellijk te worden gestaakt en dient de patiënt goed onder controle te worden gehouden om te zorgen dat de symptomen geheel zijn verdwenen voordat de patiënt wordt ontslagen. Zelfs als alleen de tong gezwollen is en als er geen respiratoire distress is, moeten de patiënten misschien lang worden geobserveerd omdat een behandeling met antihistaminica en corticosteroiden mogelijk niet volstaat.

Zeer zelden werden fatale gevallen gemeld door angio-oedeem met oedeem van de larynx en de tong. Patiënten bij wie de tong, de glottis of de larynx zijn aangetast, zullen waarschijnlijk een luchtwegobstructie ontwikkelen, vooral patiënten met een voorgeschiedenis van chirurgie van de luchtwegen. Als de tong, de glottis of de larynx zijn aangetast waarbij er waarschijnlijk luchtwegobstructie zal optreden, moet meteen een geschikte behandeling worden toegediend. Die kan bestaan in subcutane toediening van een adrenalineoplossing 1/1.000 (0,3 ml tot 0,5 ml) en/of maatregelen om de luchtwegen open te houden.

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

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en 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) en vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

De incidentie van angio-oedeem is hoger bij zwarte patiënten die ACE-remmers krijgen, dan bij blanke. Zwarten lopen over het algemeen een hoger risico op angio-oedeem.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angioneurotisch oedeem zonder een verband met behandeling met een ACE-remmer hebben mogelijk een grotere kans op angioneurotisch oedeem als zij een ACE-remmer krijgen (zie ook rubriek 4.3).

Anafylactoïde reacties tijdens hymenoptera desensibilisatie

Het komt zelden voor dat patiënten die gedesensibiliseerd worden tegen hymenoptera gif terwijl ze een ACE-remmer gebruiken een levensbedreigende anafylactoïde reactie ontwikkelen. Deze reacties kunnen worden vermeden door het gebruik van de ACE-remmer kort voor iedere desensibilisatie tijdelijk te stoppen.

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 een levensbedreigende anafylactoïde reactie ontwikkelen.

Deze reacties kunnen worden vermeden door het gebruik van de ACE-remmer kort voor elke afereze tijdelijk te stoppen.

Hemodialysepatiënten

Het gebruik van enalapril is niet geïndiceerd bij patiënten die dialyse nodig hebben wegens nierfalen. Anafylactoïde reacties zijn ook beschreven bij patiënten die werden gedialyseerd met 'high flux'-membranen (bijvoorbeeld AN 69®) en tegelijk met een ACE-remmer werden behandeld. Bij deze patiënten moet het gebruik van een ander soort dialysemembraan of een andere klasse antihypertensivum worden overwogen.

Hypoglykemie

Diabetespatiënten die worden behandeld met orale antidiabetica of insuline en bij wie een ACE-remmer wordt gestart, moeten zichzelf goed controleren op hypoglykemie, vooral tijdens de eerste maand van gecombineerd gebruik (zie rubriek 4.5).

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 bij de differentiële diagnose van hoesten te worden meegenomen.

Operatie/narcose

Bij patiënten die een grote operatie ondergaan, of tijdens een narcose met middelen die hypotensie veroorzaken, blokkeert enalapril de vorming van angiotensine II na een compensatoire reninesecretie. Als zich hypotensie voordoet en deze aan dit mechanisme wordt toegeschreven, kan ze worden gecorrigeerd door volumevergroting.

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, achteruitgang van de nierfunctie, met een leeftijd van meer dan 70 jaar, met diabetes mellitus, intercurrerende problemen, vooral uitdroging, acute hartdecompensatie, metabole acidose en bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren en amiloride), of bij patiënten die andere geneesmiddelen die het serumkalium verhogen (bijv. heparine, trimethoprim, cotrimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol en in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers). Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende vervangingszouten, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie, kan leiden tot een significante stijging van het serumkalium. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale ritmestoornissen veroorzaken. Als gelijktijdig gebruik van enalapril en een van de bovengenoemde middelen noodzakelijk wordt geacht, moeten deze voorzichtig worden gebruikt 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 4.5).

Litium

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

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

Er zijn aanwijzingen dat het gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers of aliskiren het risico verhogen op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (waaronder ook acuut nierfalen). Dubbele blokkade van het RAAS door middel van gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als een dubbele blokkade absoluut noodzakelijk is, dient dit enkel te gebeuren onder specialistisch toezicht en dienen de nierfunctie, de elektrolyten niveaus en de bloeddruk nauwgezet en frequent in de gaten gehouden te worden.

ACE-remmers en angiotensine-II-receptorblokkers mogen niet gelijktijdig gebruikt worden bij patiënten met diabetische nefropathie.

Lactose

Patiënten met zeldzame hereditaire problemen van galactose-intolerantie, volledige lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Natrium

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

Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring met de werkzaamheid en veiligheid bij hypertensieve kinderen > 6 jaar oud, maar geen ervaring bij andere indicaties. Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar voor kinderen ouder dan 2 maanden (zie rubrieken 4.2, 5.1 en 5.2). Bij kinderen met andere indicaties dan hypertensie wordt enalaprilmaleaat niet aanbevolen.

Enalaprilmaleaat wordt niet aanbevolen bij neonaten en bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min/1,73 m², omdat er geen gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.2).

Zwangerschap

ACE-remmers mogen niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij voortzetting van een ACE-remmer essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op alternatieve bloeddrukverlagende behandelingen waarvan het veiligheidsprofiel bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en moet indien nodig een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Etnische verschillen

Zoals andere remmers van het angiotensineconverterende enzym lijkt enalapril de bloeddruk minder goed te verlagen bij zwarte mensen dan bij niet-zwarten, mogelijk gezien een hogere prevalentie van lage reninetoestand bij de zwarte populatie met hypertensie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Klinische studies hebben aangetoond dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) door middel van het gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers of aliskiren geassocieerd is met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (waaronder ook acuut nierfalen) in vergelijking met een middel dat eenzijdig het RAAS beïnvloedt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3 en 4.4). Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

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

Diuretica (thiazide- of lisdiuretica)

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

Andere antihypertensiva

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

Lithium

Bij gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers zijn reversibele verhogingen van het serumlithium en de toxiciteit gemeld. Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan de lithiumspiegel verder verhogen en de kans op lithiumtoxiciteit met ACE-remmers verhogen. Gebruik van enalapril met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, moet het serumlithium zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4.).

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anaesthetica/narcotica

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

Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs), waaronder selectieve cyclooxygenase-2 (COX-2) remmers

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

Gelijktijdige toediening van NSAID's (met inbegrip van COX-2-remmers) en angiotensine II-receptorantagonisten of ACE-remmers hebben 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 en patiënten die in volumedepletie zijn, met inbegrip van patiënten die worden behandeld met diuretica). Daarom moet de combinatie bij patiënten met een verminderde nierfunctie voorzichtig worden toegepast. De patiënten moeten voldoende vocht krijgen en de nierfunctie moet worden gecontroleerd na het starten van een concomitante behandeling en periodiek daarna.

Goud

Nitritoïde reacties (symptomen zijn blozen van het gelaat, nausea, braken en hypotensie) zijn zelden gemeld bij patiënten die werden behandeld met injecteerbaar goud (natriumauriothiomalaat) en een concomitante behandeling met een ACE-remmer waaronder enalaprilmaleaat.

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers afzwakken.

Antidiabetica

Epidemiologisch onderzoek maakt aannemelijk dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetische geneesmiddelen (insulines, orale hypoglycemics) het bloedglucoseverlagend effect kan versterken met een risico op hypoglycemie. 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 rubriek 4.8).

Ciclosporine

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

Heparine

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

Alcohol

Alcohol versterkt het hypotensieve effect van ACE-remmers.

Acetylsalicylzuur, thrombolitica en β -blokkers

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

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

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

De epidemiologische aanwijzingen van het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap waren niet conclusief, maar een lichte toename van het risico kan niet worden uitgesloten. Tenzij voortzetting van een ACE-remmer essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op alternatieve bloeddrukverlagende behandelingen waarvan het veiligheidsprofiel bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en moet indien nodig een alternatieve behandeling worden gestart. Blootstelling aan ACE-remmers tijdens het tweede en het derde trimester veroorzaakt humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, tragere verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierinsufficiëntie, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3). Oligohydramnion bij de moeder, waarschijnlijk een teken van een verminderde nierfunctie bij de foetus, is voorgekomen en kan leiden tot contracturen in de ledematen, craniofaciale misvormingen en hypoplastische longontwikkeling. In geval van blootstelling aan ACE-remmers vanaf het tweede trimester van de zwangerschap wordt een echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Zuigelingen van wie de moeders ACE-remmers hebben ingenomen, moeten van dichtbij worden gevolgd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Beperkte farmacokinetische data tonen zeer lage concentraties aan in moedermelk (zie rubriek 5.2). Alhoewel deze concentraties klinische irrelevant lijken te zijn, wordt het gebruik van Enalapril Sandoz tijdens borstvoeding niet aanbevolen bij prematuren en gedurende de eerste weken na de bevalling, omwille van het hypothetische risico op cardiovasculaire en renale effecten en omwille van het gebrek aan voldoende klinische ervaring. In geval van een oudere baby, kan het gebruik van Enalapril Sandoz overwogen worden bij een zogende moeder als dit noodzakelijk is voor de moeder en het kind geobserveerd wordt voor enige nevenwerking.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor enalapril tijdens klinische studies of nadat het geneesmiddel op de markt is gebracht:

Tabel 3: Bijwerkingen van enalapril

Systeem-/orgaanklasse	Zeerv vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)	Zeerv zelden (< 1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			anemie (inclusief aplastische en hemolytische)	neutropenie, verlaging van de hemoglobine, verlaging van het hematocriet, trombocytopenie, agranulocytose, beenmergsuppressie, pancytopenie, lymfadenopathie, auto-immuunziekten		
Endocriene aandoeningen						syndroom van ongepaste secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen			hypoglykemie (zie rubriek 4.4)			
Psychische stoornissen		depressie	verwardheid, slapeloosheid, nervositeit	Droomstoornissen, slaapstoornissen		
Zenuwstelselaandoeningen	duizeligheid	hoofdpijn, syncope, smaakverandering	slaperigheid, paresthesie, duizeligheid			
Oogaandoeningen	wazig zien					
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			tinnitus			
Hartaandoeningen		pijn op de borst, ritmestoornissen, angina pectoris, tachycardie	hartkloppingen, myocardinfarct of cerebrovasculair accident*, mogelijk als gevolg van extreme hypotensie bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4)			
Bloedvataandoeningen		hypotensie (inclusief orthostatisc he hypotensie)	overmatig blozen, orthostatisc he hypotensie	Raynaudfenomeen		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen	hoest	dyspneu	rinorroe, keelpijn en heesheid, bronchospasme/astma	longinfiltraten, rinitis, allergische alveolitis/ eosinofiele pneumonie		
Maagdarms telselaandoeningen	misselijkheid	diarree, buikpijn	ileus, pancreatitis, braken, dyspepsie, obstipatie, anorexia, irritatie van de maag, droge	stomatitis/afeten, glossitis	intestinaal angio-oedeem	

			mond, ulcus ventriculi			
Lever- en galaandoeninge n				leverfalen, hepatitis – hepatocellulai re of cholestatische , hepatitis inclusief necrose, cholestase (inclusief geelzucht)		
Huid- en onderhuidaand oeningen		uitslag, overgevoeli gheid/angio -oedeem: angio- oedeem van het gelaat, de extremiteite n, de lippen, de tong, de glottis en/of de larynx is gemeld (zie rubriek 4.4)	diaforese, pruritus, urticaria, alopecia	erythema multiforme, syndroom van Stevens- Johnson, exfoliatieve dermatitis, toxische epidermale necrolyse, pemphigus, erythrodermie		Er is melding gemaakt van een symptomen complex dat enkele of alle van de volgende verschijnsel en kan omvatten: koorts, serositis, vasculitis, myalgie/my ositis, artralgie/artr itis, een positieve ANA, verhoogde bezinkingss nelheid, eosinofilie, en leukocytose. Er kan uitslag, lichtgevoeli gheid of andere dermatologi sche verschijnsel en optreden.
Skeletspierstels el- en bindweefselaan doeningen			spierkrampe n			

Nier- en urineweg-aandoeningen			disfunctie van de nier, nierfalen, proteïnurie	oligurie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			impotentie	gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie	vermoeidheid	malaise, koorts			
Onderzoeken		hyperkaliëmie, verhoging van serumcreatinine	verhoging van bloedureumgehalte, hyponatriëmie	verhoging van leverenzymen, verhoging van serumbilirubine		

*In de klinische studies was de incidentie vergelijkbaar met die in de placebogroep en die in de actieve-controlegroepen.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be

4.9. Overdosering

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

De voor overdosering aanbevolen behandeling is een intraveneus infuus met een normale natriumchlorideoplossing. Als hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shock-positie te worden gelegd. Indien beschikbaar kan behandeling met een angiotensine II infusie en/of intraveneuze catecholamines worden overwogen. Als het middel kort tevoren is ingenomen, moeten maatregelen worden genomen om enalaprilmaleaat te verwijderen (b.v. braken, maagspoeling, toedienen van absorbers, en natriumsulfaat). Enalapriilaat kan door hemodialyse uit de bloedsomloop worden verwijderd (zie rubriek 4.4 Hemodialysepatiënten). Bij therapieresistente bradycardie is behandeling met een pacemaker aangewezen. De vitale functies, serumelektrolyten en creatinineconcentraties moeten continu worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: angiotensineconversie-enzymremmers, ATC code: C09A A02

Enalapril Sandoz (enalaprilmaleaat) is het maleaatzout van enalapril, een derivaat van twee aminozuren, L-alanine en L-proline. Het angiotensineconversie-enzym (ACE) is een peptidyl-dipeptidase, die de omzetting van angiotensine I in de vasopressor angiotensine II katalyseert. Na absorptie wordt enalapril tot enalapriilaat gehydrolyseerd, dat het ACE remt. Het gevolg van de remming van het ACE is een vermindering van angiotensine II in het plasma, wat leidt tot een verhoogde plasmarenineactiviteit (door remming van de negatieve terugkoppeling van het vrijkomen van renine) en een verminderde aldosteronsecretie.

Het ACE is identiek met kininase II. Zo kan enalaprilmaleaat ook de afbraak van bradykinine, een krachtig vasodepressorpeptide, blokkeren. De rol dat dit bij de therapeutische effecten van enalaprilmaleaat speelt, moet echter nog worden opgehelderd.

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

Toediening van enalaprilmaleaat aan patiënten met hypertensie resulteert in een verlaging van de bloeddruk zowel in liggende als in staande houding zonder een belangrijke verhoging van de hartfrequentie.

Symptomatische orthostatische hypotensie komt weinig voor. Bij sommige patiënten kan het verscheidene behandelingsweken vergen voordat een optimale bloeddrukverlaging wordt verkregen. Abrupt stopzetten van de toediening van enalaprilmaleaat is niet met een snelle stijging van de bloeddruk gepaard gegaan.

Een effectieve remming van de activiteit van ACE treedt in de regel 2 tot 4 uur na orale toediening van een individuele dosis enalapril op. De bloeddrukverlagende werking begint meestal na een uur, waarbij de bereikte bloeddrukverlaging 4 tot 6 uur na toediening maximaal is. De werkingsduur is afhankelijk van de dosering. In de aanbevolen doses blijken de antihypertensieve en hemodynamische effecten echter minstens 24 uur aan te houden.

In hemodynamisch onderzoek bij patiënten met essentiële hypertensie ging de bloeddrukverlaging gepaard met een vermindering van de perifere arteriële weerstand met een verhoging van het hartminuutvolume en weinig of geen verandering van de hartfrequentie. Na toediening van enalaprilmaleaat was er een verhoging van de nierdoorbloeding; de glomerulaire filtratiesnelheid veranderde niet. Er waren geen aanwijzingen voor natrium- of waterretentie. Maar bij patiënten met een voor de behandeling bestaande lage glomerulaire filtratiesnelheid nam de snelheid meestal toe.

Tijdens kortdurende klinische onderzoeken bij diabeten en niet-diabeten met een nieraandoening werden na toediening van enalapril verminderingen gezien van de albuminurie, de uitscheiding van IgG met de urine en de uitscheiding van het totale eiwit in de urine.

Bij toediening tezamen met thiazidediuretica is de bloeddrukverlagende werking van enalaprilmaleaat tenminste additief. Enalaprilmaleaat kan het ontstaan van hypokaliëmie ten gevolge van thiaziden verminderen of tegengaan.

Bij patiënten met hartfalen die met digitalis en diuretica worden behandeld, geeft de orale of parenterale therapie met enalaprilmaleaat een vermindering van perifere weerstand en bloeddruk. Er was een toename van het hartminuutvolume, terwijl de hartfrequentie (die bij patiënten met hartfalen meestal verhoogd is) afneemt. Er was ook vermindering van de pulmonale capillaire wiggedruk. Een verbetering werd gezien van de inspanningstolerantie en de ernst van het hartfalen, als vastgesteld aan de hand van criteria van de New York Heart Association (NYHA). Deze effecten hielden tijdens chronische behandeling aan.

Bij patiënten met milde tot matig hartfalen vertraagde enalapril progressieve hartdilataties/vergroting en falen, wat blijkt uit een verminderd einddiastolisch en systolisch volume van de linkerventrikel en een verbeterde ejectiefractie.

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

Twee grote gerandomiseerde, gecontroleerde studies (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hebben het gecombineerd gebruik van een ACE-remmer met een angiotensine-II-receptorblokker bestudeerd.

ONTARGET werd uitgevoerd bij patiënten met een geschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire ziekte, of met diabetes mellitus type 2 die ook tekenen vertoonden van eindorgaanschade. VA NEPHRON-D werd uitgevoerd bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

Deze studies hebben geen significant gunstig effect aangetoond op de nier- en/of cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit. Er werd wel een verhoogd risico vastgesteld op hyperkaliëmie, acuut nierfalen en/of hypotensie in vergelijking met monotherapie. Deze resultaten zijn ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine-II-receptorblokkers gezien hun gelijkaardige farmacodynamische eigenschappen. ACE-remmers en angiotensine-II-receptorblokkers dienen daarom niet gelijktijdig gebruikt te worden bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie naar het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan een standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine-II-receptorblokker bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronische nierziekte, cardiovasculaire ziekte of beide. De studie werd gestaakt ten gevolge van een verhoogd risico op bijwerkingen. Cardiovasculaire sterfte en beroertes kwamen beide frequenter voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep. Bijwerkingen en ernstige bijwerkingen van belang (hyperkaliëmie, hypotensie en nierstoornissen) zijn ook frequenter gerapporteerd bij de aliskirengroep dan bij de placebogroep.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek (SOLVD Treatment trial) werd een populatie met symptomatisch congestief hartfalen wegens systolische dysfunctie (ejectiefractie < 35 %) bestudeerd. 2569 patiënten die een conventionele behandeling voor hartfalen kregen, werden gerandomiseerd om placebo (n=1284) of enalapril (n=1285) te gebruiken. In de placebogroep waren er 510 sterfgevallen (39,7 %) in vergelijking met 452 in de enalaprilgroep (35,2 %) (risicoreductie 16 %; 95 % BI, 5 - 26 %; p=0,0036). Er waren in de placebogroep 461 cardiovasculaire sterfgevallen tegen 399 in de enalaprilgroep (risicoreductie 18 %, 95 % BI, 6 - 28 %; p<0,002), vooral als gevolg van een verlaging van het aantal sterfgevallen door progressief hartfalen (251 in de placebogroep tegen 209 in de enalaprilgroep, risicoreductie 22 %, 95 % BI, 6 - 35 %). Minder patiënten overleden of werden gehospitaliseerd wegens verergerd hartfalen (736 in de placebogroep en 613 in de enalaprilgroep; risicoreductie 26 %; 95 % BI, 18 - 34 %; p<0,0001). In zijn algemeenheid verminderde enalapril in de SOLVD-studie bij patiënten met linkerventrikeldysfunctie het risico op myocardinfarct met 23 % (95 % BI, 11-34 % p<0,001) en verminderde het de kans op hospitalisatie wegens instabiele angina pectoris met 20 % (95 % BI, 9-29 %; p<0,001).

Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring met het gebruik bij hypertensieve kinderen >6 jaar. In een klinisch onderzoek bij 110 hypertensieve kinderen in de leeftijd van 6 tot 16 jaar met een lichaamsgewicht ≥ 20 kg en een glomerulaire filtratiesnelheid >30 ml/min/1,73 m², kregen patiënten die <50 kg wegen 0,625, 2,5 of 20 mg enalapril per dag en patiënten die ≥ 50 kg wegen 1,25, 5 of 40 mg enalapril/dag. Eenmaaldaagse toediening van enalapril verlaagde de dalwaarde van de bloeddruk op dosisafhankelijke wijze. De dosisafhankelijke bloeddrukverlagende werkzaamheid van enalapril was in alle subgroepen (leeftijd, Tanner-stadium, geslacht, etniciteit) consistent. De laagst onderzochte doses, 0,625 mg en 1,25 mg, overeenkomend met gemiddeld 0,02 mg/kg eenmaal daags, leken echter geen consistent antihypertensief effect te geven. De maximale onderzochte dosis was 0,58 mg/kg (tot 40 mg) eemaal daags. Het bijwerkingenprofiel bij kinderen is niet anders dan dat welke bij volwassen patiënten wordt gezien.

5.2. Farmacokinetische gegevens

Absorptie

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

Na absorptie wordt oraal enalapril snel en grotendeels gehydrolyseerd tot enalapriilaat, een krachtige remmer van het ACE. Maximale serumconcentraties van enalapriilaat treden 4 uur na een orale dosis van een enalapril tablet op. Na multiële orale doses enalapril is de effectieve halfwaardetijd van enalapriilaat 11 uur. Bij patiënten met een normale nierfunctie werd de steady-state voor enalapriilaatserum-concentraties na 4 dagen behandeling bereikt.

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enalapril en enalapriilaat verhoogd. Bij patiënten met milde 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 ≤ 30 ml/min) was de AUC ongeveer 8x verhoogd. De effectieve halfwaardetijd van enalapriilaat na herhaalde doses enalapriilmaleaat 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 algemene circulatie worden verwijderd. De dialyseklaring is 62 ml/min.

Pediatrie patiënten

Er is een farmacokinetisch onderzoek met herhaalde doses verricht bij 40 hypertensieve jongens en meisjes in de leeftijd van 2 maanden tot 16 jaar na dagelijkse orale toediening van 0,07 tot 0,14 mg/kg enalapriilmaleaat. Er waren in vergelijking met de bekende gegevens bij volwassenen geen belangrijke verschillen in de farmacokinetiek van enalapriilaat bij kinderen. De gegevens wijzen op een verhoging van de AUC (genormaliseerd voor dosis per lichaamsgewicht) met toenemende leeftijd; een verhoging in AUC

wordt echter niet waargenomen als de gegevens worden genormaliseerd voor het lichaamsoppervlak. Bij de steady state was de gemiddelde effectieve halfwaardetijd voor accumulatie van enalapriilaat 14 uur.

Lactatie

Na een enkelvoudige dosis van 20 mg in 5 vrouwen na de bevalling, was het gemiddelde gehalte aan enalapril in de melk 1,7 µg/L (bereik 0,54 tot 5,9 µg/L) op 4 tot 6 uur na de dosis. Het gemiddelde enalapriilaat-niveau was 1,7 µg/L (bereik 1,2 tot 2,3 µg/L); pieken kwamen op verschillende tijdstippen voor gedurende de 24-uur periode. Gebruik makende van de piekniveau-gegevens in de melk, zou de geschatte maximum-inname van een zuiver borstgevoede zuigeling ongeveer 0,16 % bedragen van de gewichtsaangepaste dosis van de moeder. Een vrouw die dagelijks oraal 10 mg enalapril had ingenomen gedurende 11 maanden, had piekniveaus enalapril in de melk van 2 µg/L 4 uur na een dosis en piekniveaus enalapriilaat van 0,75 µg/L ongeveer 9 uur na de dosis. De totale hoeveelheid enalapril en enalapriilaat gemeten in de moedermelk gedurende een 24-uur periode was respectievelijk 1,44 µg/L en 0,63 µg/L melk. Enalapriilaat-niveaus waren onopspoorbaar (< 0,2 µg/L) 4 uur na een enkelvoudige dosis van 5 mg enalapril in één moeder en 10 mg in twee moeders; enalaprielniveaus werden 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. Angiotensineconversie-enzymremmers blijken als klasse foetotoxisch te zijn (veroorzaken letsel en/of sterfte bij de foetus) als deze in het tweede of derde trimester worden toegediend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Enalapril Sandoz 5 mg tablet:

Hydroxypropylcellulose, lactose monohydraat, magnesiumstearaat, maïszetmeel, natriumwaterstofcarbonaat en talk.

Enalapril Sandoz 20 mg tablet:

Lactose monohydraat, magnesiumstearaat, maïszetmeel, natriumwaterstofcarbonaat, rood ijzeroxide (E 172), geel ijzeroxide (E 172) en talk.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Aluminium//OPA/Aluminium/PVC blisterverpakking:

3 jaar.

HDPE-fles:

Ongeopend: 2 jaar

Houdbaarheid na eerste opening: 6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Aluminium/OPA/Aluminium/PVC blisterverpakking:

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

HDPE-fles:

Bewaren beneden 30°C.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/OPA/Aluminium/ PVC blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten:

Voor 5 mg

10, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 100x1, 300 en 500 tabletten.

Voor 20 mg

10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 100x1 en 500 tabletten.

HDPE-fles met PP schroefdop met veiligheidsring en droogmiddel:

Verpakkingsgrootten: 30, 100, 125 en 250 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

Enalapril Sandoz 5 mg (blisterverpakking): BE213385

Enalapril Sandoz 5 mg (hdpe-fles): BE468871

Enalapril Sandoz 20 mg (blisterverpakking): BE213394

Enalapril Sandoz 20 mg (hdpe-fles): BE468880

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning : Juni 2000

B. Datum van laatste hernieuwing: 23/11/2009

10. DATM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 05/2023