

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Co-Enalapril EG 20 mg/12,5 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 20 mg enalaprilmaleaat en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

#### Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet bevat 122,16 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte, ronde tabletten, plat met schuine rand en breukstreep aan één zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1. Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie die niet adequaat behandeld kan worden door middel van monotherapie met een angiotensineconversie-enzymremmer.

#### 4.2. Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De aanbevolen dosering is één tablet per dag.

##### *Voorafgaande behandeling met diuretica*

Symptomatische hypotensie kan optreden na de eerste dosis Co-Enalapril EG. De kans hierop is groter bij patiënten met volume- of zoutdepletie als gevolg van voorafgaande behandeling met diuretica. De behandeling met diuretica dient 2-3 dagen voor het begin van de behandeling met Co-Enalapril EG te worden stopgezet (zie rubriek 4.5).

##### Nierinsufficiëntie

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

##### Pediatrische patiënten

Co-Enalapril EG wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

## Wijze van toediening

Oraal gebruik.

### **4.3. Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\leq 30$  ml/min)
- Anurie
- Voorgeschiedenis van angioneurotisch oedeem in verband met een eerdere behandeling met een ACE-remmer
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem
- Overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Het gelijktijdig gebruik van Co-Enalapril EG met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Combinatie met sacubitril/valsartan vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. CoEnalapril EG mag niet worden toegediend binnen de 36 uur bij overschakeling van of naar sacubitril/valsartan, een geneesmiddel dat een neprilysine-remmer bevat (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### **Enalaprilmaleaat-hydrochloorthiazide**

##### Hypotensie en verstoorde vocht- en elektrolytenbalans

Bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie wordt symptomatische hypotensie zelden waargenomen. Bij patiënten met hypertensie die enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide 20 mg/12,5 mg krijgen, zal symptomatische hypotensie eerder optreden als er bij de patiënt sprake is van volumedepletie, bijvoorbeeld als gevolg van behandeling met een diureticum, een zoutarm dieet, diarree of braken (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Bij dergelijke patiënten moeten de serumelektrolyten op gezette tijden worden bepaald. Bijzondere aandacht dient uit te gaan naar patiënten met ischemische hartziekte of cerebrovasculaire ziekte bij wie een overmatige bloeddrukdaling een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident tot gevolg zou kunnen hebben. Bij hypertensieve patiënten met hartfalen (met of zonder nierinsufficiëntie) is symptomatische hypotensie waargenomen.

Indien hypotensie optreedt, dient men de patiënt in rugligging te leggen en moet, indien nodig, fysiologisch zout via een intraveneuze infusie worden toegediend. Een voorbijgaande hypotensieve reactie vormt geen contra-indicatie voor verdere doses, die over het algemeen zonder problemen kunnen worden toegediend zodra de bloeddruk na volumevergroting is toegenomen.

##### Gestoorte nierfunctie

Enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide 20 mg/12,5 mg mag niet worden toegediend aan patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\square 80$  ml/min en  $>30$  ml/min) totdat titratie van enalapril heeft aangetoond dat de dosis die in deze formulering zit, nodig is (zie rubriek 4.2).

Sommige patiënten met hypertensie die geen duidelijke reeds bestaande nieraandoening hadden, ontwikkelden verhoogde waarden voor bloedureum en creatinine wanneer enalapril gelijktijdig met een diureticum werd gegeven (zie Enalaprilmaleaat, Gestoorte nierfunctie; Hydrochloorthiazide, Gestoorte nierfunctie in rubriek 4.4). In dit geval moet de behandeling met enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide 20 mg/12,5 mg worden gestaakt. Deze situatie kan mogelijk wijzen op een onderliggende nierarteriestenose (zie Enalaprilmaleaat, Renovasculaire hypertensie in rubriek 4.4).

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van het 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 mogen niet gelijktijdig worden gebruikt door patiënten met diabetische nefropathie.

### Hyperkaliëmie

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

### Lithium

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

### Lactose

Co-Enalapril EG tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

### Natrium

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

## **Enalaprilmaleaat**

### Aortastenose/hypertrofische cardiomyopathie

Zoals met alle vasodilatoren dienen ACE-remmers met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met stroombelemmering bij de linkerventrikelklep en moeten deze worden vermeden bij gevallen van cardiogene shock en een hemodynamisch significante obstructie.

### Gestoorde nierfunctie

In samenhang met enalapril werd nierfalen gemeld, wat vooral optrad bij patiënten met ernstig hartfalen of een onderliggende nieraandoening, waaronder nierarteriestenose. Indien direct onderkend en passend behandeld, is nierfalen in samenhang met een behandeling met enalapril gewoonlijk omkeerbaar (zie rubriek 4.2 en Enalaprilmaleaat-hydrochloorthiazide, Gestoorde nierfunctie; Hydrochloorthiazide, Gestoorde nierfunctie in rubriek 4.4).

### Renovasculaire hypertensie

Er is een verhoogd risico op hypotensie en nierinsufficiëntie indien patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier met een ACE-remmer worden behandeld. De nierfunctie kan verloren gaan bij slechts een geringe wijziging van het serumcreatinine. Bij deze patiënten dient de behandeling te worden gestart onder streng medisch toezicht en controle van de nierfunctie.

### Niertransplantatie

Er is geen ervaring met de toediening van enalapril bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie ondergaan hebben. Daarom wordt behandeling met enalapril niet aanbevolen.

### Hemodialysepatiënten

Enalapril is niet geïndiceerd voor gebruik bij patiënten die dialyse moeten ondergaan wegens nierfalen. Anafylactoïde reacties werden beschreven bij patiënten die werden gedialyseerd met 'high flux'-membranen (bv. AN 69®) en tegelijk met een ACE-remmer werden behandeld. Bij deze patiënten moet het gebruik van een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensivum worden overwogen.

### Leverfalen

In zeldzame gevallen werd het gebruik van ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht of hepatitis en dat voortschrijdt naar fulminante levernecrose en (soms) overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is niet duidelijk. Patiënten die ACE-remmers krijgen en bij wie geelzucht of een sterke verhoging van de leverenzymen optreedt, dienen het gebruik van de ACE-remmer te staken en passend medisch toezicht te krijgen (zie Hydrochloorthiazide, Leveraandoening in rubriek 4.4).

### Neutropenie/agranulocytose

Bij patiënten die ACE-remmers krijgen werden neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie gemeld. Bij patiënten met een normale nierfunctie en zonder andere complicerende factoren treedt neutropenie zelden op. Bij patiënten met een collage vaataandoening, patiënten die worden behandeld met immunosuppressiva, allopurinol of procaïnamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, moet enalapril met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt, vooral als er sprake is van een reeds bestaande nierfunctiestoornis. Bij sommige van deze patiënten traden ernstige infecties op die in enkele gevallen niet op intensieve behandeling met antibiotica reageerden. Als enalapril bij dergelijke patiënten wordt gebruikt, wordt periodieke controle van het aantal witte bloedcellen geadviseerd en dienen de patiënten geïnstrueerd te worden om elk teken van infectie te melden.

### Hyperkaliëmie

Bij sommige patiënten die met ACE-remmers, waaronder enalapril, werden behandeld, 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, leeftijd (>70 jaar), diabetes mellitus, bijkomende gebeurtenissen (in het bijzonder dehydratie, acute hartdecompensatie, metabole acidose) en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica (vb. spironolactone, eplerenone, triamterene of amiloride), heparine, trimethoprim of co-trimoxazol (ook bekend als trimethoprim/ sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, en de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5). Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale aritmieën veroorzaken.

### Hypoglykemie

Diabetici die met orale antidiabetica of insuline worden behandeld en bij wie een ACE-remmer wordt gestart, moeten geïnstrueerd worden om zorgvuldig te controleren op hypoglykemie, vooral tijdens de eerste maand van gecombineerd gebruik (zie Hydrochloorthiazide, Metabole en endocriene effecten in rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

### Overgevoeligheid/angio-oedeem

Angio-oedeem van het gezicht, de ledematen, de lippen, de tong, de glottis en/of de larynx werd gemeld bij patiënten die werden behandeld met angiotensineconversie-enzymremmers, waaronder enalaprilmaleaat. Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen dient de toediening van enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide 20 mg/12,5 mg onmiddellijk te worden gestaakt en dient de patiënt goed onder controle te worden gehouden om ervoor te zorgen dat de symptomen geheel zijn verdwenen voordat de patiënt wordt ontslagen. Zelfs in die gevallen waarbij de zwelling zich tot de tong beperkt, zonder ademnood, kan langdurige observatie van de patiënt nodig zijn omdat behandeling met antihistaminica en corticosteroiden onvoldoende kan zijn.

In zeer zeldzame gevallen is overlijden gemeld als gevolg van angio-oedeem in samenhang met larynxoedeem of tongoedeem. Patiënten bij wie de tong, glottis of larynx betrokken is, hebben een grote kans op luchtwegobstructie, vooral diegenen met een luchtwegoperatie in de anamnese. Als de tong, glottis of larynx erbij betrokken is, waardoor luchtwegobstructie kan ontstaan, dient onmiddellijk de aangewezen behandeling te worden ingesteld, waaronder mogelijk een subcutane epinefrine-oplossing 1:1000 (0,3 ml tot 0,5 ml) en/of maatregelen om een open luchtweg te verzekeren.

In vergelijking met blanken is bij zwarte patiënten die ACE-remmers innemen een hogere incidentie van angio-oedeem gemeld. Over het algemeen echter lijken zwarten een verhoogd risico op angio-oedeem te lopen.

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

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

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

### Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie met hymenoptera

In zeldzame gevallen ontwikkelden patiënten die ACE-remmers kregen terwijl ze met hymenopteragif gedesensibiliseerd werden, levensbedreigende anafylactoïde reacties. Deze reacties werden voorkomen door vóór elke desensibilisatie de behandeling met de ACE-remmer tijdelijk stop te zetten.

### Anafylactoïde reacties tijdens LDL-afereze

In zeldzame gevallen ontwikkelden patiënten die ACE-remmers krijgen terwijl ze LDL-afereze met dextraansulfaat ondergingen, levensbedreigende anafylactoïde reacties. Deze reacties werden voorkomen door vóór elke afereze de behandeling met de ACE-remmer tijdelijk stop te zetten.

### Hoest

Hoest is in samenhang met het gebruik van ACE-remmers gemeld. Kenmerkend is dat de hoest niet-productief is, persisteert en na stopzetting van de behandeling verdwijnt. Een door een ACE-remmer veroorzaakte hoest dient bij de differentiële diagnose van hoesten in overweging te worden genomen.

### Chirurgie/anesthesie

Enalapril blokkeert de vorming van angiotensine II en vermindert daarom het vermogen van patiënten die een grote operatie ondergaan of anesthesie krijgen met middelen die hypotensie veroorzaken, om via het renineangiotensinesysteem te compenseren. Als er hypotensie op grond van dit mechanisme optreedt, kan deze met volumevergroting worden gecorrigeerd (zie rubriek 4.5).

### Zwangerschap

ACE-remmers mogen niet opgestart worden tijdens de zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten overschakelen op een alternatieve antihypertensieve behandeling met een aangetoond veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de therapie met een ACE-remmer noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien aangewezen, begonnen worden met een alternatieve behandeling (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

### Etnische verschillen

Net zoals met andere angiotensineconversie-enzymremmers blijkt enalapril bij zwarten minder doeltreffend te zijn om de bloeddruk te verlagen dan bij blanken, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van een lage reninestatus bij de zwarte populatie met hypertensie.

### **Hydrochloorthiazide**

#### Gestoorde nierfunctie

Het is mogelijk dat thiazidediuretica niet de geschikte diuretica zijn voor gebruik bij patiënten met een gestoorde nierfunctie en dat ze niet doeltreffend zijn bij creatinineklaringswaarden van 30 ml/min of minder (d.w.z. een matige of ernstige vorm van nierinsufficiëntie) (zie rubriek 4.2 en Enalaprilmaleaat-hydrochloorthiazide, Gestoorde nierfunctie; Enalaprilmaleaat, Gestoorde nierfunctie in rubriek 4.4).

#### Leveraandoening

Thiaziden dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een gestoorde leverfunctie of een progressieve leveraandoening omdat kleine schommelingen in de vocht- en elektrolytenbalans een hepatisch coma kunnen bespoedigen (zie Enalaprilmaleaat, Leverfalen in rubriek 4.4).

#### Metabole en endocriene effecten

Behandeling met thiaziden kan de glucosetolerantie verminderen. Doseringaanpassingen van antidiabetica, waaronder insuline, kunnen nodig zijn. (zie Enalaprilmaleaat, Hypoglykemie in rubriek 4.4).

Behandeling met thiazidediuretica kan gepaard gaan met een stijging van de cholesterol- en triglyceridespiegel. Bij gebruik van de dosis van 12,5 mg hydrochloorthiazide zijn echter geen of minimale effecten gemeld. In klinische studies met 6 mg hydrochloorthiazide werd bovendien geen klinisch significant effect op glucose, cholesterol, triglyceriden, natrium, magnesium of kalium gemeld.

Bij bepaalde patiënten wordt de behandeling thiazidetherapie in verband gebracht met de ontwikkeling van hyperurikemie en/of jicht. Dit effect op hyperurikemie lijkt dosisafhankelijk te zijn en is niet klinisch significant bij de dosis van 6 mg hydrochloorthiazide. Daarnaast kan enalapril het urinezuur in de urine verhogen en daarmee het hyperurikemische effect van hydrochloorthiazide afzwakken.

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

Thiaziden (waaronder hydrochloorthiazide) kunnen de vocht- of elektrolytenbalans verstoren (hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Waarschuwingssignalen van een verstoorde vocht- of elektrolytenbalans zijn droge mond (xerostomia), dorst, zwakte, lethargie, slaperigheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, spiervermoeidheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en maagdarfstelselstoornissen zoals misselijkheid en braken.

Hoewel hypokaliëmie zich tijdens het gebruik van thiazidediuretica kan ontwikkelen, kan gelijktijdige behandeling met enalapril door diuretica geïnduceerde hypokaliëmie verminderen. Het risico van hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met een sterk verhoogde diurese, bij patiënten met onvoldoende orale inname van elektrolyten en bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden of ACTH (zie rubriek 4.5).

Bij warm weer kan hyponatriëmie optreden bij oedemateuze patiënten. Over het algemeen gaat het om een klein chloridetekort dat meestal niet moet worden behandeld.

Thiaziden kunnen de excretie van calcium via de urine verminderen en een intermitterende en lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken in afwezigheid van bekende stoornissen in het calciummetabolisme. Duidelijke hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor latente hyperparathyreoïdie. Thiaziden dienen te worden gestaakt voordat de bijnierschilddklierfunctie wordt getest.

Van thiaziden werd aangetoond dat ze de excretie van magnesium via de urine verhogen, wat tot hypomagnesiëmie kan leiden.

#### Oogaandoeningen

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwekamerhoekglaucoom:

Sulfonamide of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwekamerhoekglaucoom. Symptomen zijn een acuut ontstaan van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en treden doorgaans binnen uren tot weken na het starten met het geneesmiddel op. Onbehandeld kan acuut nauwekamerhoekglaucoom leiden tot blijvend verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling bestaat uit het zo snel mogelijk stoppen met het geneesmiddel. Directe medicamenteuze of chirurgische behandeling moet mogelijk worden overwogen als de intraoculaire druk niet onder controle komt. Een voorgeschiedenis van allergie voor sulfonamides of penicilline kan een risicofactor zijn voor het ontwikkelen van acuut nauwekamerhoekglaucoom.

#### Antidopingtest

De hydrochloorthiazide aanwezig in dit geneesmiddel kan een positief analyseresultaat in een antidopingtest opleveren.

#### Overgevoeligheid

Bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van allergie of bronchiaal astma die thiaziden krijgen, kunnen overgevoeligheidsreacties optreden. Er werd melding gemaakt van exacerbatie of activering van systemische lupus erythematoses bij gebruik van thiaziden.

#### Niet-melanome huidkanker

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

Patiënten die hydrochloorthiazide innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte

huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en UV-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van hydrochloorthiazide bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad, moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

#### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### **Enalaprilmaleaat-hydrochloorthiazide**

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

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 of 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).

###### Andere antihypertensiva

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

###### Lithium

Een reversibele toename van het lithiumgehalte in serum en toxiciteit zijn gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan de lithiumspiegel verder verhogen en de kans op lithiumtoxiciteit met ACE-remmers verhogen.

Gebruik van enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide 20 mg/12,5 mg met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, moet het serumlithiumgehalte zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

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

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

NSAIDs (inclusief COX-2-remmers) en angiotensine II-receptorantagonisten of ACE-remmers oefenen een bijkomend effect uit op de toename van het serumkalium en dit kan resulteren in een verslechtering van de nierfunctie. Deze effecten zijn meestal reversibel. In zeldzame gevallen kan acuut nierfalen optreden, in het bijzonder bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zoals ouderen of patiënten met volumedepletie, waaronder zij die diuretica gebruiken). Daarom moet de combinatie voorzichtig worden toegediend aan patiënten met een verminderde nierfunctie.

##### **Enalaprilmaleaat**

###### Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met enalapril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, 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 cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van enalapril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

#### Ciclosporine

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

#### Heparine

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

#### Diuretica (thiazide- of lisdiuretica)

Voorafgaande behandeling met een hoge dosis diuretica kan bij instelling van de behandeling met enalapril leiden tot volumedepletie en een risico van hypotensie (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Het hypotensieve effect kan worden verminderd door stopzetting van het diureticum of door verhoging van het volume of de zoutinname.

#### Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/narcotica

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

#### Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers afzwakken (zie rubriek 4.5).

#### Antidiabetica

Epidemiologische studies wijzen erop dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insulines, orale hypoglykemica) het bloedglucoseverlagende effect kan versterken met het risico van hypoglykemie. De kans op dit fenomeen bleek groter te zijn tijdens de eerste weken van gecombineerde behandeling en bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

#### Alcohol

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

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

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

#### Goud

Nitritoïde reacties (de symptomen zijn onder meer roodheid van het gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn in zeldzame gevallen gemeld bij patiënten die gelijktijdig met goudinjecties (natriumaurothiomalaat) en ACE-remmers, waaronder enalapril, werden behandeld.

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

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

#### Nepilysine-remmers

Patiënten die gelijktijdig een ACE-remmer en een nepilysine-remmer (bijv. sacubitril, racecadotril) krijgen, hebben mogelijk een hoger risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van

enalapril en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd omdat gelijktijdige remming van neprilysine en het ACE het risico op angio-oedeem kan verhogen. Sacubitril/valsartan mag niet worden opgestart binnen 36 uur na de laatste dosis van een behandeling met enalapril. Een behandeling met enalapril mag niet worden opgestart binnen 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

### **Hydrochloorthiazide**

#### Niet-depolariserende spierrelaxantia

Thiaziden kunnen de reactie op tubocurarine versterken.

#### Alcohol, barbituraten en opioïde analgetica

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

#### Antidiabetica (orale middelen en insuline)

Het kan nodig zijn om de dosering van het antidiabeticum aan te passen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

#### Cholestyramine- en colestipolharsen

De absorptie van hydrochloorthiazide is verminderd in aanwezigheid van anionische wisselaarharsen. Eenmalige doses van colestyramine of colestipolharsen binden hydrochloorthiazide en verlagen de absorptie ervan uit het maag-darmstelsel met maximaal respectievelijk 85% en 43%.

#### Middelen die het QT-interval verlengen (bv. kinidine, procaïnamide, amiodaron, sotalol)

Verhoogd risico op torsade de pointes.

#### Digitalisglycosiden

Hypokaliëmie kan het hart gevoelig maken voor de toxische effecten van digitalis of de reactie erop versterken (bv. verhoogde ventriculaire gevoeligheid).

#### Corticosteroiden, ACTH

Versterkte elektrolytendepletie, vooral hypokaliëmie.

#### Kaliuretische diuretica (bv. furosemide), carbenoxolon of misbruik van laxantia

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

#### Pressoraminen (bv. noradrenaline)

Het effect van pressoraminen kan verminderd zijn (zie rubriek 4.5).

#### Cytostatica (bv. cyclofosfamide, methotrexaat)

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

#### Pediatrische patiënten

Studies naar interacties werden enkel uitgevoerd bij volwassenen.

## **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 wordt gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten overschakelen op een alternatieve antihypertensieve therapie met een aangetoond veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voortzetten van de behandeling met een ACE-remmer noodzakelijk wordt geacht.

Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnïe, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) induceert bij de mens (zie rubriek 5.3).

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

Als blootstelling aan een ACE-remmer heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Zuigelingen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt, dienen nauwkeurig opgevolgd te worden voor hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

#### Hydrochloorthiazide:

Er is beperkte ervaring met hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, vooral tijdens het eerste trimester. Onderzoek bij dieren is onvoldoende.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Wegens het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik ervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaïre perfusie in gevaar brengen en kan het foetale en neonatale effecten veroorzaken zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet gebruikt worden voor de behandeling van zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie wegens het risico op een verlaagd plasmavolume en placentaïre hypoperfusie, zonder een positief effect op het ziekteverloop.

Hydrochloorthiazide mag niet gebruikt worden voor de behandeling van essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in zeldzame situaties waar geen andere behandeling gebruikt kan worden.

#### **Borstvoeding:**

##### Enalapril:

Beperkte farmacokinetische gegevens tonen heel lage concentraties aan in de moedermelk (zie rubriek 5.2). Hoewel deze concentraties klinisch irrelevant lijken, wordt het gebruik van Co-Enalapril EG bij borstvoeding niet aanbevolen voor vroegtijdig geboren zuigelingen en gedurende de eerste weken na de bevalling, wegens het hypothetische risico op cardiovasculaire en renale gevolgen en het gebrek aan voldoende klinische ervaring. In het geval van een oudere baby kan het gebruik van Co-Enalapril EG door een moeder die borstvoeding geeft, overwogen worden, als deze behandeling noodzakelijk is voor de moeder en het kind gecontroleerd wordt op bijwerkingen.

##### Hydrochloorthiazide:

Hydrochloorthiazide wordt bij de mens in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Thiaziden in hoge doses die sterke diurese veroorzaken, kunnen de melkproductie remmen. Het gebruik

van Co-Enalapril EG tijdens de borstvoeding wordt niet aanbevolen. Indien Co-Enalapril EG gebruikt wordt tijdens de borstvoeding, moeten de doses zo laag mogelijk gehouden worden.

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

Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet er rekening mee worden gehouden dat er soms duizeligheid of vermoeidheid kan optreden (zie rubriek 4.8).

#### 4.8. Bijwerkingen

Enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide wordt meestal goed verdragen. In klinische studies waren de bijwerkingen over het algemeen licht en van voorbijgaande aard en was in de meeste gevallen onderbreking van de behandeling niet nodig.

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

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

**Tabel 1. Bijwerkingen van enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide**

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Neoplasmata, benigne, maligne en niet- gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)						Niet-melanome huidkanker (basaalcel- carcinoom en plaveiselcel- carcinoom).
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Anemie (zowel aplastische als hemolytische).	Neutropenie, verlaging van hemoglobine, verlaging van hematocriet, trombocytopenie , agranulocytose, beenmerg- depressie, leukopenie, pancytopenie, lymfadenopathie , auto- immuunziekten.		

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak (≥ 1/10)</b>	<b>Vaak (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Soms (≥ 1/1000, &lt; 1/100)</b>	<b>Zelden (≥ 1/10.000, &lt; 1/1000)</b>	<b>Zeer zelden (&lt; 1/10.000)</b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
<b>Endocriene stoornissen</b>						Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH).
<b>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</b>		Hypokaliëmie, verhoogd cholesterol, verhoogde triglyceriden, hyperurikemie.	Hypoglykemie (zie rubriek 4.4), hypomagnesiëmi e, jicht**.	Verhoogde bloedglucose.	Hypercalciëmie (zie rubriek 4.4).	
<b>Zenuwstelsel- aandoeningen en psychische stoornissen</b>		Hoofdpijn, depressie, syncope, gewijzigde smaak.	Verwardheid, slaperigheid, slapeloosheid, zenuwachtigheid , paresthesie, vertigo, verminderd libido**.	Abnormaal dromen, slaapstoornissen, parese (wegens hypokaliëmie).		
<b>Oog- aandoeningen</b>	Wazig zien.					Choroïdale effusie, voorbijgaande myopie, acuut nauwekamerhoe kglaucoom.
<b>Evenwichts- orgaan- en ooraandoeninge n</b>			Tinnitus.			

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak (≥ 1/10)</b>	<b>Vaak (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Soms (≥ 1/1000, &lt; 1/100)</b>	<b>Zelden (≥ 1/10.000, &lt; 1/1000)</b>	<b>Zeer zelden (&lt; 1/10.000)</b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)</b>
<b>Hart- en bloedvat- aandoeningen</b>	Duizeligheid.	Hypotensie, orthostatische hypotensie, aritmieën, angina pectoris, tachycardie.	Roodheid van het gezicht, palpitaties, myocardinfarct of cerebrovasculair accident*, mogelijk als gevolg van buitensporige hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4).	Fenomeen van Raynaud.		
<b>Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</b>	Hoest.	Dyspneu.	Rhinorroe, keelpijn en heesheid, bronchospasme/ astma.	Longinfiltraten, Ademhalings- stoornissen (waaronder pneumonitis en longoedeem), rinitis, allergische alveolitis/ eosinofiele pneumonie.		
<b>Maag- darmstelsel- aandoeningen</b>	Misselijkheid.	Diarree, buikpijn.	Ileus, pancreatitis, braken, dyspepsie, constipatie, anorexia, gastrische irritaties, droge mond, maag-darmulcus, flatulentie**.	Stomatitis/aften, glossitis.	Intestinaal angio-oedeem.	
<b>Lever- en galaandoeninge n</b>				Leverinsufficiënt ie, levernecrose (mogelijk fataal), hepatitis (hetzij		

Stelsel/ orgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
				hepatocellulair of cholestatisch), geelzucht, cholecystitis (vooral bij patiënten met eerder bestaande cholelithiasis).		
<b>Huid- en onderhuid- aandoeningen</b>		Huiduitslag (exantheem), hypersensitiviteit / angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem van het gezicht, de ledematen, lippen, tong, glottis en/of larynx werd gemeld (zie rubriek 4.4).	Diaforese, pruritus, urticaria, alopecia.	Erythema multiforme, syndroom van Stevens- Johnson, exfoliatieve dermatitis, toxische epidermale necrolyse, purpura, cutane lupus erythematosus, erythrodermie, pemphigus.		Er is een complexe bijwerking gemeld die enkele of alle van de volgende symptomen kan omvatten: koorts, serositis, vasculitis, myalgie/ myositis, artralgie/artritis, positieve ANA, verhoogde ESR, eosinofilie en leukocytose. Huiduitslag, fotosensitiviteit of andere huidaandoeninge n kunnen optreden.
<b>Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen</b>		Spiërkrampen***.	Artralgie.**			
<b>Nier- en urine- aandoeningen</b>			Nierdisfunctie, nierinsufficiëntie , proteïnurie.	Oligurie, interstitiële nephritis.		
<b>Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen</b>			Impotentie.	Gynaecomastie.		

Stelsel/ orgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000)	Zeer zelden (< 1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen</b>	Asthenie.	Pijn op de borst, vermoeidheid.	Malaise, koorts.			
<b>Onderzoeken</b>		Hyperkaliëmie, verhogingen in serumcreatinine.	Verhogingen in bloedureum, hyponatriëmie.	Verhogingen van de leverenzymen, verhogingen van het serumbilirubine.		

\* Incidentie vergelijkbaar met die in de groepen met placebo en actieve controle in klinische studies.

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

\*\*\* De frequentie *vaak* bij spierkramp heeft betrekking op de doses van 12,5 mg en 25 mg hydrochloorthiazide, terwijl de frequentie *soms* van deze bijwerking betrekking heeft op de 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 hydrochloorthiazide en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

#### **België:**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be).

#### **Luxemburg:**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## **4.9. Overdosering**

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosering met enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide 20 mg/12,5 mg. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. De behandeling met enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide 20 mg/12,5 mg dient te worden gestaakt en de patiënt moet nauwlettend worden geobserveerd. Tot de aanbevolen maatregelen behoren het opwekken van braken, toediening van actieve kool en toediening van een laxermiddel als de tabletten recent werden ingenomen, terwijl eventuele dehydratie, verstoringen van het elektrolytenevenwicht en hypotensie op de gebruikelijke wijze dienen te worden behandeld.

### Enalaprilmaleaat

De opvallendste kenmerken van overdosering die tot op heden werden gemeld, zijn ernstige hypotensie die ongeveer zes uur na inname van de tabletten begint, gelijktijdig met de blokkering van het renine-angiotensinesysteem, en stupor. Symptomen in samenhang met een overdosering van ACE-remmers zijn onder andere circulatoire shock, verstoorde elektrolytenbalans, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitations, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest. Na inname van 300 en 440 mg enalaprilmaleaat werden serumenalaprilconcentraties waargenomen die respectievelijk 100 en 200 maal hoger waren dan deze die normaal na therapeutische doses worden gezien.

De aanbevolen behandeling voor overdosering is een intraveneuze infusie van fysiologisch zout. Als hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shockpositie te worden gelegd. Indien beschikbaar kan behandeling met een angiotensine-II-infusie en/of intraveneuze catecholaminen ook overwogen worden. Als het geneesmiddel kort tevoren is ingenomen, moeten maatregelen worden genomen om enalaprilmaleaat te verwijderen (bv. braken, maagspoeling, toediening van absorbens en natriumsulfaat). Enalaprilmaleaat kan door hemodialyse uit de bloedsomloop worden verwijderd (zie rubriek 4.4). Bij therapieresistente bradycardie is behandeling met een pacemaker aangewezen. De vitale functies, serumelektrolyten en creatinineconcentraties moeten continu worden gecontroleerd.

### Hydrochloorthiazide

De meest voorkomende tekenen en symptomen zijn die als gevolg van elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) evenals dehydratie als gevolg van overmatige diurese. Indien ook digitalis is gegeven, kan hypokaliëmie hartritmestoornissen accentueren.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

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

Enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide 20 mg/12,5 mg is een formulatie van een angiotensineconversie-enzymremmer (enalaprilmaleaat) en een diureticum (hydrochloorthiazide), dat effectief is in de behandeling van hypertensie.

Angiotensineconversie-enzyme (ACE) is een peptidyl-dipeptidase dat de omzetting van angiotensine I in de vasopressor angiotensine II katalyseert. Na absorptie wordt enalapril gehydrolyseerd tot enalaprilmaleaat, dat ACE remt. Remming van ACE resulteert in vermindering van angiotensine II, wat leidt tot een verhoogde plasmarenineactiviteit (door het wegnemen van de negatieve feedback van de afgifte van renine) en verminderde aldosteronsecretie.

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

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

Daarnaast bleek het bloeddrukverlagende effect van enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide gedurende minstens 24 uur aan te houden.

ACE is identiek aan kininase II. Zo kan enalapril ook de afbraak van bradykinine, een krachtig vasodepressorpeptide, blokkeren. De rol die dit speelt in het therapeutische effect van enalapril, moet echter nog opgehelderd worden.

#### Werkingsmechanisme

Hoewel men veronderstelt dat het mechanisme waardoor enalapril de bloeddruk verlaagt voornamelijk een onderdrukking is van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, werkt enalapril ook bloeddrukverlagend bij hypertensiepatiënten met een laag reninegehalte.

#### Farmacodynamische effecten

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

Symptomatische orthostatische hypotensie komt niet vaak voor. Bij sommige patiënten kan het enkele weken duren voordat de bloeddrukverlaging optimaal is. Het plots stopzetten van de toediening van enalaprilmaleaat gaat niet gepaard met een snelle stijging van de bloeddruk.

Een effectieve remming van de activiteit van ACE treedt meestal 2 tot 4 uur na orale toediening van een enkelvoudige dosis enalapril op. De bloeddrukverlagende werking begint meestal na één uur, waarbij de maximale bloeddrukverlaging 4 tot 6 uur na toediening wordt bereikt. De duur van het effect is dosisafhankelijk. Echter, bij de aanbevolen doses blijken de antihypertensieve en hemodynamische effecten minstens 24 uur aan te houden.

In hemodynamische studies met enalapril bij patiënten met essentiële hypertensie ging de bloeddrukdaling gepaard met een vermindering van de perifere arteriële weerstand, een verhoging van het hartdebiet en weinig tot geen verandering van de hartfrequentie. Na toediening van enalaprilmaleaat was er een verhoging van de renale doorbloeding; de glomerulaire filtratiesnelheid bleef onveranderd. Er waren geen aanwijzingen voor natrium- of vochtretentie. Bij patiënten met een lage glomerulaire filtratiesnelheid voor aanvang van de behandeling was deze snelheid echter meestal verhoogd.

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

Het effect van de vastedosiscombinatie van enalapril en hydrochloorthiazide op de morbiditeit en mortaliteit werd niet onderzocht.

#### Dubbele blokkade

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - ONGoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) werd het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige

farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

#### *Niet-melanome huidkanker*

Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen hydrochloorthiazide en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van hydrochloorthiazide ( $\geq 50\ 000$  mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan hydrochloorthiazide: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik ( $\sim 25\ 000$  mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ( $\sim 100\ 000$  mg) (zie ook rubriek 4.4).

## **5.2. Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Oraal 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 enalapril uit oraal enalaprilmaleaat ongeveer 60%. De absorptie van oraal enalapril wordt niet beïnvloed door aanwezigheid van voedsel in het maag-darmkanaal.

Na absorptie wordt oraal enalapril snel en grotendeels gehydrolyseerd tot enalapriilaat, een krachtige angiotensineconversie-enzymremmers. Maximale serumconcentraties van enalapriilaat treden 3 tot 4 uur na een orale dosis enalaprilmaleaat op. De belangrijkste componenten in de urine zijn enalapriilaat, wat ongeveer 40% van de dosis vertegenwoordigt, en intact enalapril. Behalve de omzetting in enalapriilaat zijn er geen aanwijzingen dat enalapril in belangrijke mate wordt gemetaboliseerd. Het profiel van de serumconcentratie van enalapriilaat vertoont een verlengde eindfase, die verband lijkt te houden met de binding aan het ACE. Bij personen met een normale nierfunctie werden de steady-state serumconcentraties van enalapriilaat na vier dagen behandeling bereikt. De omvang van de absorptie en hydrolyse van enalapril is voor de verschillende doses binnen het aanbevolen therapeutisch doseringsbereik gelijk.

### Distributie

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

### Biotransformatie

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

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

### Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enalapril en enalapriilaat verhoogd. Bij patiënten met 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  $\leq$  30 ml/min) was de AUC ongeveer 8-maal verhoogd. De effectieve halfwaardetijd van enalapriilaat na meerdere doses enalaprilmaleaat is bij deze mate van nierinsufficiëntie verlengd en de tijd tot de steady-state is vertraagd (zie rubriek 4.2). Enalapriilaat kan door hemodialyse uit de algemene circulatie worden verwijderd. De dialyseklaring is 62 ml/min.

### Lactatie

Na een enkelvoudige orale dosis van 20 mg aan 5 vrouwen na de bevalling was het piekniveau van enalapril in melk 4 tot 6 uur na de dosis gemiddeld 1,7  $\mu$ g/l (bereik 0,54 tot 5,9  $\mu$ g/l). Het gemiddelde piekniveau van enalapriilaat was 1,7  $\mu$ g/l (bereik 1,2 tot 2,3  $\mu$ g/l); de pieken traden gedurende een periode van 24 uur op verscheidene tijdstippen op. Op basis van de gegevens van de piekwaarden in melk zou de geschatte maximale inname door een pasgeborene die alleen borstvoeding krijgt ongeveer 0,16% van de gewichtsgecorrigeerde dosis van de moeder zijn. Een vrouw die dagelijks gedurende 11 maanden oraal 10 mg enalapril innam, had 4 uur na de dosis een piekwaarde van enalapril in melk van 2  $\mu$ g/l en ongeveer 9 uur na de dosis een piekwaarde van enalapriilaat van 0,75  $\mu$ g/l. De totale hoeveelheid enalapril en enalapriilaat die gedurende een periode van 24 uur in melk werd gemeten was respectievelijk 1,44  $\mu$ g/l en 0,63  $\mu$ g/l melk.

De enalapriilaatwaarden in melk konden 4 uur na een enkele dosis enalapril van 5 mg bij één moeder en 10 mg bij twee moeders niet worden gedetecteerd ( $<$  0,2  $\mu$ g/l); de enalaprilwaarden werden niet bepaald.

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

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Onderzoeken op het gebied van reproductietoxiciteit duiden erop dat enalapril geen effect heeft op de vruchtbaarheid en voortplanting bij ratten en dat het niet teratogeen is. In een onderzoek waarin wijfjesratten vóór de paring en gedurende de dracht een dosis kregen, werd een verhoogde incidentie van sterfte van de nakomelingen tijdens de lactatie waargenomen.

De stof blijkt de placenta te passeren en wordt in de moedermelk uitgescheiden. Angiotensineconversie-enzymremmers blijken als klasse foetotoxisch te zijn (veroorzaken letsel en/of sterfte bij de foetus) als deze in het tweede of derde trimester worden toegediend.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta maar niet de bloed-hersenbarrière.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat  
Maïszetmeel  
Voorgegelatineerd zetmeel  
Talk  
Natriumwaterstofcarbonaat  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium/gelamineerde OPA/PVC blisterverpakking met folie  
10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 200 en 250 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

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

BE242715

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/12/2002

## **10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2022.

Datum van herziening van de tekst: 07/2022.