

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enalapril EG 5 mg tabletten

Enalapril EG 20 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg/20 mg enalaprilmaleaat.

Enalapril EG 5 mg tabletten:

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 129,8 mg lactosemonohydraat en 0,71 mg natrium.

Enalapril EG 20 mg tabletten:

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 117,8 mg lactosemonohydraat en 2,79 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Enalapril EG 5 mg tabletten: Ronde, biconvexe, witte “snap-tab”-tabletten met een breukstreep aan één zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Enalapril EG 20 mg tabletten: Ronde, biconvexe, lichtoranje “snap-tab”-tabletten met individuele witte stippen en een breukstreep aan één zijde. 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 $\leq 35\%$)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De absorptie van enalapril 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 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, zouten/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 enalapril 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 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 enalapril samen met diuretica en waar aangewezen met digitalis of betablokkers toegepast. De aanvangsdosis van enalapril 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 enalapril voor hartfalen, moet de dosis geleidelijk worden opgehoogd tot de gebruikelijke onderhoudsdosis van 20 mg, als een enkele of twee verdeelde dosissen, 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.

Aanbevolen dosistitratie van enalapril 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 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

De bloeddruk en de nierfunctie dienen zowel voor als na het instellen van een behandeling met enalapril 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 enalapril te worden verlaagd. Het optreden van hypotensie na de aanvangsdosis enalapril houdt niet in dat de hypotensie tijdens chronische behandeling met enalapril zal terugkeren en sluit voortgezet gebruik van het middel niet uit. Het serumkalium en de nierfunctie dienen ook te worden gecontroleerd.

Nierinsufficiëntie

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

Creatinineklaring (CrK) ml/min	Aanvangsdosis 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, *Hemodialyse-patiënten*. Enalaprielaat kan worden gedialyseerd. Op de niet-dialysedagen dient de dosering op de bloeddrukreactie te worden afgestemd.

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring uit klinisch onderzoek met het gebruik van enalapril bij hypertensieve kinderen (zie rubrieken 4.4, 5.1 en 5.2).

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, bij patiënten \geq 50 kg 5 mg. Enalapril 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 \geq 50 kg (zie rubriek 4.4). Enalapril 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

Leg de Enalapril EG 5 mg/20 mg “snap-tab”-tablet op een hard oppervlak met de centrale breukstreep naar boven gericht. Oefen met uw duim druk uit bovenop de tablet en de snap-tab zal in twee gelijke stukken breken.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Overgevoeligheid voor een andere ACE remmer
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem in verband met eerdere behandeling met een ACE-remmer
- Erfelijke of idiopatische angio-oedeem
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Het gelijktijdig gebruik van Enalapril EG met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1)
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met enalapril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symptomatische hypotensie

Bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie wordt symptomatische hypotensie zelden gezien. Bij hypertensiepatiënten die enalapril 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 rubrieken 4.5 en 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 enalapril 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 fysiologisch zout per intraveneus infuus toegediend. Een voorbijgaande hypotensieve reactie is geen contra-indicatie voor verdere doses, die over het algemeen zonder problemen kunnen worden toegediend zodra de bloeddruk na volume-expansie is toegenomen.

Bij sommige patiënten met hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan met enalapril 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 enalapril 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 linkerventrikelkleppen 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 enalapril 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 enalapril is nierfalen gemeld, wat vooral is opgetreden bij patiënten met ernstig hartfalen of onderliggend nierlijden, waaronder nierarteriestenose. Indien direct onderkend en passend behandeld, is nierfalen in samenhang met behandeling met enalapril meestal reversibel.

Bij sommige hypertensiepatiënten zonder zichtbaar eerder bestaand nierlijden is bij gelijktijdige toediening van enalapril en een diureticum verhoging van het bloedureum en het creatinine opgetreden. Mogelijk moet de dosering van enalapril worden verlaagd 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

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

Niertransplantatie

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

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 enalapril met uiterste voorzichtigheid worden toegepast, vooral als er sprake is van een eerder bestaande nierfunctiestoornis. Bij sommige van deze patiënten traden ernstige infecties op die in enkele gevallen niet op intensieve behandeling met antibiotica reageerden. Als enalapril bij dergelijke patiënten wordt gebruikt, wordt periodieke controle van het aantal witte bloedcellen geadviseerd en dienen de patiënten geïnstrueerd te worden elk teken van infectie te melden.

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 enalapril. Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In

dergelijke gevallen dient de toediening van enalapril 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 in die gevallen waarbij alleen de tong opgezwollen is, zonder ademnood, dienen patiënten mogelijk langdurig geobserveerd te worden omdat behandeling met antihistaminica en corticosteroiden niet altijd afdoende is.

Zeer zelden werd een fatale afloop gemeld als gevolg van angio-oedeem in samenhang met oedeem van de larynx of tong. Patiënten bij wie de tong, glottis of larynx aangetast is, hebben kans op luchtwegobstructie, vooral diegenen met luchtwegchirurgie in de voorgeschiedenis. Als de tong, glottis of larynx erbij betrokken is, waardoor luchtwegobstructie kan ontstaan, dienen onmiddellijk de aangewezen behandeling, waaronder een subcutane epinefrineoplossing 1:1000 (0,3 tot 0,5 ml) en/of maatregelen om een open luchtweg te verzekeren, te worden toegediend.

Voor negroïde patiënten die ACE-remmers innemen, is gemeld dat zij een hoger risico op angio-oedeem hebben in vergelijking met blanken.

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).

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

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 tong, met of zonder ademhalingsstoornissen) (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 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

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

Diabetici die worden behandeld met orale antidiabetica of insuline en bij wie behandeling met een ACE-remmer wordt ingesteld, moeten geïnstrueerd worden zich zorgvuldig op hypoglykemie te controleren, vooral tijdens de eerste maand van het gecombineerde gebruik (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie, Antidiabetica).

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.

Serumkalium

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 en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of co-trimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

Lithium

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

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 ook rubrieken 4.2, 5.1 en 5.2) Bij kinderen met andere indicaties dan hypertensie wordt Enalapril EG niet aanbevolen.

Enalapril 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 en borstvoeding

Tijdens de zwangerschap mag niet gestart worden met een behandeling met ACE-remmers. Patiënten die zwanger willen worden, dienen over te schakelen op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid voor gebruik tijdens de zwangerschap werd aangetoond, tenzij een onafgebroken behandeling met een ACE-remmer als absoluut noodzakelijk wordt beschouwd. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk te worden gestopt, en, indien aangewezen, met een alternatieve behandeling te worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Gebruik van enalapril tijdens de borstvoeding wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.6 en 5.2).

Etnische verschillen

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

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk

regelmatig worden gecontroleerd.

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

Hulpstoffen

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

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 co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van enalapril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

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)

Chronische toediening van NSAIDs kan het bloeddrukverlagend effect van een ACE-remmer verminderen. NSAIDs (waaronder COX-2-remmers) en 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 of patiënten met volumedepletie, waaronder zij die diuretica gebruiken). Patiënten dienen adequaat gehydrateerd te worden en de nierfunctie dient te worden gecontroleerd na het starten van de gelijktijdige behandeling, alsook regelmatig daarna.

Goud

Nitritoïde reacties (symptomen zijn onder andere roodheid van het gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) werden zelden gemeld bij patiënten die gelijktijdig met injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) en een ACE-remmer waaronder enalapril worden behandeld.

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers afzwakken.

Antidiabetica

Epidemiologisch onderzoek maakt aannemelijk dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetische geneesmiddelen (insulines, orale hypoglykemica) het bloedglucoseverlagend effect kan versterken met een risico op hypoglykemie. De kans op dit fenomeen leek groter te zijn tijdens de eerste weken van gecombineerde behandeling en bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Alcohol

Alcohol versterkt het hypotensieve effect van ACE-remmers.

Acetylsalicylzuur, thrombolitica en β -blokkers

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

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

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

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

Ciclosporine

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

Heparine

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Het epidemiologische bewijs voor het risico van teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap was niet overtuigend; een geringe toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij voortzetting van de behandeling met ACE-remmers van essentieel belang wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, overschakelen op een andere hypertensieve behandeling waarvan is vastgesteld dat het gebruik ervan tijdens de zwangerschap veilig is. Zodra een zwangerschap wordt vastgesteld moet de

behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden gestaakt, en moet indien nodig met een andere behandeling worden gestart. Van blootstelling aan behandeling met ACE-remmers tijdens het tweede en derde trimester is bekend dat het bij de mens foetotoxiciteit veroorzaakt (verminderde nierfunctie, oligohydrannie, vertraging van de ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie ook rubriek 5.3). Als vanaf het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan ACE-remmer heeft plaatsgevonden, wordt echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Baby's van wie de moeder ACE-remmers heeft gebruikt, moeten zorgvuldig op hypotensie worden gecontroleerd (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Beperkte farmacokinetische gegevens tonen zeer lage concentraties aan in de moedermelk (zie rubriek 5.2). Hoewel deze concentraties klinisch niet relevant lijken, wordt het gebruik van Enalapril EG tijdens de borstvoeding niet aangeraden bij vroeggeborenen en tijdens de eerste paar weken na de bevalling wegens het theoretische risico op cardiovasculaire en renale effecten en het gebrek aan voldoende klinische ervaring. Als het kind wat ouder is, kan het gebruik van Enalapril EG door de moeder tijdens de borstvoeding worden overwogen als deze behandeling voor de moeder noodzakelijk is en het kind wordt gecontroleerd op bijwerkingen.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De voor enalapril gemelde bijwerkingen omvatten:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

soms: anemie (inclusief aplastische en hemolytische)
zelden: neutropenie, verlaging hemoglobine, verlaging hematocriet, trombocytopenie, agranulocytose, beenmergsuppressie, pancytopenie, lymfadenopathie, auto-immuunziekten

Endocriene aandoeningen

niet bekend: syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

soms: hypoglykemie (zie rubriek 4.4)

Zenuwstelselaandoeningen en psychische stoornissen

vaak: hoofdpijn, depressie
soms: verwardheid, slaperigheid, slapeloosheid, nervositeit, paresthesie, duizeligheid
zelden: droomstoornis, slaapstoornissen

Oogaandoeningen

zeer vaak: wazig zien

Hartaandoeningen en bloedvataandoeningen

zeer vaak: duizeligheid
vaak: hypotensie (inclusief orthostatische hypotensie), syncope, pijn op de borst, ritmestoornissen, angina pectoris, tachycardie
soms: orthostatische hypotensie, hartkloppingen, myocardinfarct of cerebrovasculair

accident*, mogelijk als gevolg van extreme hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4)
zelden: syndroom van Raynaud

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

zeer vaak: hoest
vaak: dyspnoe
soms: rinorroe, keelpijn en heesheid, bronchospasme/astma
zelden: longinfiltraten, rhinitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie

Maagdarmstelselaandoeningen

zeer vaak: misselijkheid
vaak: diarree, buikpijn, smaakstoornis
soms: ileus, pancreatitis, braken, dyspepsie, obstipatie, anorexia, irritaties van de maag, droge mond, ulcus ventriculi
zelden: stomatitis/aften, ontsteking van de tong
zeer zelden: intestinaal angio-oedeem

Lever en galaandoeningen

zelden: leverinsufficiëntie, hepatitis - hepatocellulaire of cholestatische, hepatitis inclusief necrose, cholestase (inclusief geelzucht)

Huid- en onderhuidaandoeningen

vaak: uitslag, overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem van het gelaat, de extremiteiten, de lippen, de tong, de glottis en/of de larynx is gemeld (zie rubriek 4.4)
soms: diaforese, pruritis, urticaria, alopecia
zelden: erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson, exfoliatieve dermatitis, toxische epidermale necrolyse, pemphigus, erythrodermie

Er is melding gemaakt van een symptomencomplex dat enkele of alle van de volgende verschijnselen kan omvatten: koorts, serositis, vasculitis, myalgie/myositis, artralgie/artritis, een positieve ANA, een verhoogde bezinkingssnelheid, eosinofilie en leukocytose. Uitslag, lichtgevoeligheid of andere dermatologische verschijnselen kunnen optreden.

Nier- en urinewegaandoeningen

soms: dysfunctie van de nier, nierfalen, proteïnurie
zelden: oligurie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

soms: impotentie
zelden: gynecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

zeer vaak: asthenie
vaak: vermoeidheid
soms: spierkrampen, roodheid in het gelaat, tinnitus, malaise, koorts

Onderzoeken

vaak: hyperkaliëmie, verhoging van serumcreatinine
soms: verhoging van bloedureumgehalte, hyponatriëmie
zelden: verhoging van leverenzymen, verhoging van serumbilirubine

* Incidenties waren vergelijkbaar met die in de groepen met placebo en actieve comparator in het klinisch onderzoek.

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 FAGG – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

De gegevens over overdosering bij mensen zijn beperkt. Het opvallendste verschijnsel van overdosering 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 overdosering 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.

Behandeling

De voor overdosering aanbevolen behandeling is een intraveneus infuus met een fysiologische zoutoplossing. 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 absorbens, en natriumsulfaat). Enalapriilaat kan door hemodialyse uit de bloedsomloop worden verwijderd (zie rubriek 4.4). Bij therapieresistente bradycardie is behandeling met een pacemaker aangewezen. De vitale functies, serumelektrolyten en creatinineconcentraties moeten continu worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensineconversie-enzymremmers, ATC Code: C09A A02

Enalapril (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 enalapril ook de afbraak van bradykinine, een krachtig vasodepressorpeptide, blokkeren. De rol die dit bij de therapeutische effecten van enalapril speelt, moet echter nog worden opgehelderd.

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

Toediening van enalapril 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 Enalapril EG 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 Enalapril EG 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 Enalapril EG tenminste additief. Enalapril EG 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 therapie met tabletten of injectie Enalapril EG 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 mild 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.

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 EG 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 %; $p < 0,001$).

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 wogen 0,625, 2,5 of 20 mg enalapril per dag en patiënten die ≥ 50 kg wogen 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.

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

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

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

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

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

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 oraal enalapril ongeveer 60 %. De absorptie van oraal 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 enalapriltablet 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 enalapriilaatserumconcentraties 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 \leq 30 ml/min) was de AUC ongeveer 8x verhoogd. De effectieve halfwaardetijd van enalapriilaat na herhaalde doses enalaprilmaleaat is bij deze mate van nierinsufficiëntie verlengd en de tijd tot de steady state is vertraagd. (Zie rubriek 4.2) Enalapriilaat kan door hemodialyse uit de algemene circulatie worden verwijderd. De dialyseklaring is 62 ml/min.

Pediatische 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 enalaprilmaleaat. 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 lichaamsoppervlak. Bij de steady state was de gemiddelde effectieve halfwaardetijd voor accumulatie van enalapriilaat 14 uur.

Borstvoeding

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

5.3 Gegevens uit 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 EG 5 mg tabletten: natriumwaterstofcarbonaat, lactosemonohydraat, maïszetmeel, hydroxypropylcellulose, talk, magnesiumstearaat.

Enalapril EG 20 mg tabletten: natriumwaterstofcarbonaat, lactosemonohydraat, maïszetmeel, talk, magnesiumstearaat, rood en geel ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/OPA-Al-PVC-blisterverpakking

Originele verpakking van

Enalapril EG 5 mg tabletten: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 105, 120, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1000 tabletten.

Enalapril EG 20 mg tabletten: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100, 105, 120, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1000 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Enalapril EG 5 mg tabletten: BE221347

Enalapril EG 20 mg tabletten: BE221365

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 april 2002

Datum van laatste verlenging: 19 mei 2011

11. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2019