

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

NOTA:

DEZE SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN WAS EEN BIJLAGE VAN DE COMMISSIE BESLISSING VAN DIT VERWIJZINGSVERZOEK VOOR ARBITRAGE. DA TEKSTEN WAREN GELDIG OP DAT MOMENT.

DEZE IS VERVOLGENS NIET ONDERHOUDEN OF AANGEPAST DOOR HET EMEA EN KOMT DAARVOOR NIET NOODZAKELIJKERWIJS OVEREEN MET DE HUIDIGE TEKSTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<RENITEC en geassocieerde namen (zie Annex I)>, <sterkte>, tabletten.
(Nationaal te implementeren)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat <sterkte> mg enalapril maleaat.
(Nationaal te implementeren)

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

(zie rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen.)

4.2 Dosering en wijze van toediening

De absorptie van < RENITEC > wordt niet door voedsel beïnvloed.

De dosis dient aangepast te worden op geleide van het profiel van de patiënt (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) 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). < RENITEC > wordt eenmaal daags toegediend. Bij milde hypertensie bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis 5 tot 10 mg. Bij patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijvoorbeeld renovasculaire hypertensie, zout-en/of volumedepletie, hartdecompensatie, of ernstige hypertensie) kan na de eerste dosis een sterke bloeddrukverlaging optreden. Bij dergelijke patiënten wordt een aanvangsdosis van 5 mg of lager aanbevolen en de aanvang van de behandeling moet onder medische supervisie worden ingesteld.

Eerdere behandeling met hoge doses diuretica kan bij instelling van de behandeling met 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 < RENITEC > 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 < RENITEC > samen met diuretica en waar aangewezen met digitalis of betablokkers toegepast. De aanvangsdosis van < RENITEC > 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.< RENITEC >. In de afwezigheid van, of na effectieve behandeling van symptomatische hypotensie na instelling van behandeling met < RENITEC > voor hartfalen, moet de dosis geleidelijk worden opgehoogd tot de gebruikelijke onderhoudsdosis van 20 mg, als een enkele of twee verdeelde dosis, 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 dosis titratie van < RENITEC > 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 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

De bloeddruk en de nierfunctie dienen zowel voor als na het instellen van een behandeling met < RENITEC > nauwlettend te worden gecontroleerd (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij het gebruik), 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 < RENITEC > te worden verlaagd. Het optreden van hypotensie na de aanvangsdosis < RENITEC > houdt niet in dat de hypotensie tijdens chronische behandeling met < RENITEC > zal terugkeren en sluit voortgezet gebruik van het middel niet uit. Het serumkalium en de nierfunctie dienen ook te worden gecontroleerd

Dosering bij nierinsufficiëntie

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

| | 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 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, Hemodialyse-patiënten.

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

Gebruik bij ouderen

De dosis moet worden aangepast aan de nierfunctie van de oudere patiënt (zie 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, Gestoorde nierfunctie).

Gebruik bij kinderen

Er is beperkte ervaring uit klinisch onderzoek met het gebruik van < RENITEC > bij hypertensieve kinderen (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, 5.1 Farmacodynamische gegevens en 5.2 Farmacokinetische gegevens).

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. < RENITEC > 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 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

< RENITEC > 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.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor enalapril, voor een van de hulpstoffen of 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 4.6. Zwangerschap en borstvoeding).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symptomatische hypotensie

Bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie wordt symptomatische hypotensie zelden gezien. Bij hypertensiepatiënten die < RENITEC > 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 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie en 4.8 Bijwerkingen). 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 list diuretica, hyponatriëmie of gestoorde nierfunctie. Bij deze patiënten moet de behandeling onder medisch toezicht worden ingesteld en de patiënten moeten bij aanpassing van de dosis < RENITEC > 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 < RENITEC > 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 < RENITEC > noodzakelijk zijn.

Aorta of mitralisstenose/hypertrofische cardiomyopathie

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

Gestoorde nierfunctie

In geval van een nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 80 ml/min) moet de aanvangsdosering enalapril worden aangepast op basis van de creatinineklaring van de patiënt (zie 4.2 Dosering en wijze van toediening) 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 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, Renovasculaire hypertensie).

Renovasculaire hypertensie

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

Niertransplantatie

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

Leverfalen

In zeldzame gevallen is gebruik van ACE-remmers gepaard gegaan met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht 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/angioneurotisch 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 < RENITEC >. Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen dient de toediening van < RENITEC > 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. In die gevallen waarin de zwelling zich tot het gelaat en de lippen beperkte, verdween de aandoening over het algemeen zonder behandeling, hoewel antihistaminica ter verlichting van de symptomen nuttig waren.

Angioneurotisch oedeem in samenhang met larynxoedeem kan fataal zijn. Als de tong, glottis of larynx erbij betrokken is, waardoor luchtwegobstructie kan ontstaan, dient onmiddellijk de aangewezen behandeling te worden ingesteld, waaronder een subcutane epinefrine oplossing 1:1000 (0,3 tot 0,5 ml) en/of maatregelen om een open luchtweg te verzekeren.

Voor negroïde patiënten die ACE-remmers innemen, is gemeld dat zij een 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 4.3 Contra-indicaties).

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.

Diabetische patiënten

Bij diabetici die worden behandeld met orale antidiabetica of insuline, moet de glycaemische-instelling tijdens de eerste maand van behandeling met een ACE-remmer zorgvuldig worden gecontroleerd (Zie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie.)

Hoest

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

Operatie/narcose

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

Hyperkaliëmie

Bij patiënten die met ACE-remmers zijn behandeld, waaronder enalapril, zijn verhogingen van het serumkalium waargenomen. Patiënten met een risico op het optreden van hyperkaliëmie zijn die met nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, of zij die gelijktijdig kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers gebruiken; of patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die gepaard gaan met een verhoging van het serumkalium (bijvoorbeeld heparine). Als gelijktijdig gebruik van de bovengenoemde middelen noodzakelijk wordt geacht, wordt geregelde controle van het serumkalium aanbevolen.

Litium

De combinatie van litium en enalapril wordt over het algemeen niet aanbevolen (zie 4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Lactose

< RENITEC > bevat minder dan 200 mg lactose per tablet.

Gebruik bij kinderen

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 4.2 Dosering en wijze van toediening, 5.1 Farmacodynamische gegevens en 5.2 Farmacokinetisch gegevens.) Bij kinderen met andere indicaties dan hypertensie wordt < RENITEC > niet aanbevolen.

< RENITEC > 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 4.2 Dosering en wijze van toediening).

Zwangerschap en borstvoeding

Enalapril moet niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap worden toegediend. < RENITEC > is gecontra-indiceerd in het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie 4.3 Contra-indicaties). Als zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met enalapril zo snel mogelijk worden stopgezet (zie 4.6 Zwangerschap en borstvoeding).

Gebruik van enalapril tijdens de borstvoeding wordt niet aanbevolen.

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen

ACE-remmers zwakken het door diuretica geïnduceerde kaliumverlies af. Kaliumsparende diuretica (bijvoorbeeld spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen het serumkalium aanzienlijk verhogen. Als gelijktijdig gebruik aangewezen is vanwege aangetoonde hypokaliëmie, moeten deze met voorzichtigheid worden gebruikt onder frequente controle van het serumkalium worden gebruikt (zie 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

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 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). 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 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anaesthetica/narcotica

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

Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs)

Chronische toediening van NSAIDs kan het bloeddrukverlagend effect van een ACE-remmer verminderen.

NSAIDs 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 en gedehydrateerde patiënten.

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.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Enalapril mag niet worden gebruikt tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Als een zwangerschap gepland is of wordt bevestigd, moet zo snel mogelijk worden overgegaan op een alternatieve behandeling. Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken met ACE-remmers bij mensen verricht, maar een beperkt aantal gevallen van blootstelling in het eerste trimester hebben niet de misvormingen te zien gegeven die passen bij foetotoxiciteit bij mensen, zoals hieronder beschreven.

Enalapril is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap.

Het is bekend dat langdurige blootstelling aan enalapril tijdens het tweede en derde trimester bij mensen foetotoxiciteit veroorzaakt (verminderde nierfunctie, oligohydramnios, vertraagde ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie). (Zie ook 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek)

Mocht er tijdens het tweede trimester van de zwangerschap blootstelling aan enalapril hebben plaatsgevonden, wordt echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Pasgeborenen van wie de moeder < RENITEC > gebruikt heeft, moeten nauwkeurig gevolgd worden op hypotensie, oligurie en hyperkaliëmie. Enalapril, dat de menselijke placenta passeert, is met een enigszins gunstig klinisch resultaat door peritoneale dialyse uit de neonatale circulatie verwijderd en kan theoretisch door wisseltransfusie verwijderd worden.

Borstvoeding

Enalapril en enalaprilaat worden in in de moedermelk uitgescheiden, echter hun effect op de zuigeling is niet vastgesteld. Derhalve wordt het gebruik van enalapril niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding.

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:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

soms: anemie (inclusief aplastische en hemolytische)

zelden: neutropenie, verlaging hemoglobine, verlaging hematocriet, trombocytopenie, agranulocytose, beenmergsuppressie, pancytopenie, lymfadenopathie, auto-immuunziekten.

Stofwisselings- en voedingsstoornissen

soms: hypoglykemie (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, Diabetische patiënten)

Zenuwstelselaandoeningen en psychische stoornissen:

vaak: hoofdpijn, depressie

soms: verwardheid, slaperigheid, slapeloosheid, nervositeit, paresthesie, duizeligheid

zelden: droomstoornis, slaapstoornissen

Oogaandoeningen:

zeer vaak: wazig zien

Hartaandoeningen en bloedvataandoening:

zeer vaak: duizeligheid

vaak: hypotensie (inclusief orthostatische hypotensie), syncope, myocardinfarct of cerebrovasculair accident, mogelijk als gevolg van extreme hypotensie bij risicopatiënten (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik), pijn op de borst, ritmestoornissen, angina pectoris, tachycardie

soms: orthostatische hypotensie, hartkloppingen

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

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 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

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

4.9 Overdosering

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, palpitations, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest. Na inneming van respectievelijk 300 en 440 mg enalapril zijn serumenalaprilconcentraties waargenomen die 100 en 200 keer zo hoog waren als die normaal na therapeutische doses worden gezien.

De voor overdosering aanbevolen behandeling is een intraveneus infuus met een 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). Enalaprilconcentraties kan door hemodialyse uit de bloedsomloop worden verwijderd (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, Hemodialysepatiënten). Bij therapieresistente bradycardie is behandeling met een pacemaker aangewezen. De vitale functies, serumelektrolyten en creatinineconcentraties moeten continu worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

< RENITEC > (enalaprilmaleaat) is het maleaatzout van enalapril, een derivaat van twee amonizuren, L-alanine en L-proline. Het angiotensineconversie-enzym (ACE) is een peptidyldipeptidase, 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 < RENITEC > ook de afbraak van bradykinine, een krachtig vasodepressorpeptide, blokkeren. De rol die dit bij de therapeutische effecten van < RENITEC > speelt, moet echter nog worden opgehelderd.

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

Toediening van < RENITEC > 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 < RENITEC > 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 < RENITEC > 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 < RENITEC > tenminste additief. < RENITEC > 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 < RENITEC > een vermindering van perifere weerstand en bloeddruk. Er was een toename van het hartminuutvolume, terwijl de hartfrequentie (die bij patiënten met hartfalen meestal verhoogd is) afneemt. Er was ook vermindering van de pulmonale capillaire wiggedruk. Een verbetering werd gezien van de inspanningstolerantie en de ernst van het hartfalen, als vastgesteld aan

de hand van criteria van de New York Heart Association (NYHA). Deze effecten hielden tijdens chronische behandeling aan.

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

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 (ejection fractie < 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 < RENITEC > 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Oraal enalapril wordt snel geabsorbeerd waarbij binnen één uur maximale serumconcentraties van enalapril optreden. Uitgaande van de in de urine teruggevonden hoeveelheden is de absorptie van oraal enalapril ongeveer 60 %. De absorptie van orale < RENITEC > 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.

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

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

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 mg/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 4.2 Dosering en wijze van toediening.) Enalapriilaat kan door hemodialyse uit de algemene circulatie worden verwijderd. De dialyseklaring is 62 ml/min.

Kinderen en adolescenten

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.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

(Nationaal te implementeren)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

(Nationaal te implementeren)

6.3 Houdbaarheid

(Nationaal te implementeren)

6.4 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

(Nationaal te implementeren)

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

(Nationaal te implementeren)

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

(Nationaal te implementeren)

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

(Zie Annex I – nationaal te implementeren)

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

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING