

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Renitec 20 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Renitec 20 mg

Elke tablet bevat 20 mg enalaprilmaleaat.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 154 mg lactosemonohydraat.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Renitec 20 mg: perzikkleurige, afgeronde driehoekige tablet, met aan de ene zijde een breukgleuf* en aan de andere zijde 'MSD 714'.

*De breukgleuf is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling 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 linkerventrikeldisfunctie (ejectiefractie $\leq 35\%$)

(zie rubriek 5.1)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De absorptie van Renitec tabletten 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.

Pediatrische patiënten

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

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 lichte 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 linkerventrikeldisfunctie

Bij de behandeling van symptomatisch hartfalen wordt Renitec samen met diuretica en waar aangewezen met digitalis of bètablokkers toegepast. De aanvangsdosis van Renitec bij patiënten met symptomatisch hartfalen of asymptomatische linkerventrikeldisfunctie 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 Renitec voor hartfalen, moet de dosis geleidelijk worden opgehoogd tot de gebruikelijke onderhoudsdosis van 20 mg, als een enkele dosis of twee verdeelde doses, op geleide van de verdraagbaarheid. Aanbevolen wordt deze dosistitratie over een periode van 2 tot 4 weken uit te voeren. De maximale dosering is 40 mg per dag verdeeld over twee doses.

Tabel 1: Aanbevolen dosistitratie van Renitec bij patiënten met hartfalen/asymptomatische linkerventrikeldisfunctie

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 verstoorde nierfunctie of die diuretica gebruiken (zie rubriek 4.4).

De bloeddruk en de nierfunctie dienen zowel voor als na het instellen van een behandeling met Renitec nauwlettend te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4), omdat hypotensie en (zeldzamer) een daaruit voortvloeiende nierfalen zijn gemeld. Bij patiënten die met diuretica worden behandeld, dient de dosering daarvan indien 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.

Tabel 2: Dosering bij nierinsufficiëntie

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

Gebruik bij ouderen

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

Gebruik bij pediatrische patiënten

Voor patiënten die tabletten kunnen doorslikken moet de dosis worden geïndividualiseerd op geleide van het patiëntprofiel en de respons op de bloeddruk. Bij patiënten van 20 tot < 50 kg is de aanbevolen aanvangsdosis 2,5 mg, bij patiënten ≥ 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 ≥ 50 kg (zie rubriek 4.4).

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.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of 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).
- Gelijktijdig gebruik van Renitec met aliskiren-bevattende geneesmiddelen, is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of een nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Combinatie met sacubitril/valsartan vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Gebruik Renitec niet binnen 36 uur bij overschakeling van of naar sacubitril/valsartan, een geneesmiddel met een neprilysine-remmer (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symptomatische hypotensie

Bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie wordt symptomatische hypotensie zelden gezien. Bij hypertensiepatiënten die 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 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 verstoorde 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.

Verstoorde 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 en/of moet het diureticum worden stopgezet. Bij deze situatie dient men alert te zijn op de mogelijkheid van onderliggende nierarteriestenose (zie rubriek 4.4, Renovasculaire hypertensie).

Renovasculaire hypertensie

Als patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar een enig overgebleven functionerende nier met een ACE-remmer worden behandeld, is er een grotere 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 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 procainamide, 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 gezicht, 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. Zelfs in die gevallen dat alleen de tong opgezwollen is, zonder ademnood, is het mogelijk dat patiënten langdurig geobserveerd moeten worden omdat behandeling met antihistaminica en corticosteroïden mogelijk niet afdoende is.

Zeer zelden is 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 aangedaan is, hebben kans op luchtwegobstructie, vooral zij met luchtwegchirurgie in de voorgeschiedenis. 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 niet-negroïde patiënten.

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

Patiënten die een ACE-remmer gebruiken samen met een mTOR (mammalian Target of Rapamycin)-remmer (bijvoorbeeld temsirolimus, sirolimus of everolimus), hebben mogelijk een hoger risico op angio-oedeem.

Patiënten die gelijktijdig een ACE-remmer en een neprilysine-remmer (bijvoorbeeld sacubitril, racecadotril) gebruiken, 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 geïnitieerd binnen 36 uur na de laatste dosis van een behandeling met enalapril. Wanneer behandeling met sacubitril/valsartan

Renitec – NAT/H/xxxx/IAIN/xxx/G – SE/H/0404/004/IAIN/xxx/G - National submission - A.z: Marketing Authorization Transfer from MSD Belgium to Organon Belgium + DK/H/xxxx/WS/422 - SE/H/0404/004/WS/052: EU Excipients guideline update, QRD v4.1 updates and editorial amendments - local documents

wordt gestopt, mag een behandeling met enalapril niet binnen 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden geïnitieerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Anafylactoïde reacties tijdens hymenopteradesensibilisatie

Het komt zelden voor dat patiënten die gedesensibiliseerd worden tegen hymenopteragif 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 zorgvuldig op hypoglykemie te controleren, vooral tijdens de eerste maand van het gecombineerde gebruik (zie rubriek 4.5).

Hoest

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

Operatie/narcose

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

Hyperkaliëmie

Bij sommige patiënten die met ACE-remmers zijn behandeld, waaronder enalapril, zijn verhogingen van het serumkalium waargenomen. Risicofactoren voor het ontstaan van hyperkaliëmie zijn die met nierinsufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, bijkomende voorvallen, met name dehydratie, acute hartdecompensatie, metabole acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijvoorbeeld spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers; of gebruik van andere geneesmiddelen die gepaard gaan met een verhoging van het serumkalium (bijvoorbeeld heparine, trimethoprim-bevattende geneesmiddelen zoals cotrimoxazol). Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, kaliumbevattende zoutvervangers of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen, kan, vooral bij patiënten met een verstoorde nierfunctie, tot een aanzienlijke verhoging van het serumkalium leiden. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale aritmieën veroorzaken. Als gelijktijdig gebruik van enalapril en een van de bovengenoemde middelen noodzakelijk wordt geacht, moeten deze voorzichtig worden gebruikt met frequente controle van het serumkalium (zie rubriek 4.5).

Lithium

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

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

Er 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.

Pediatrische patiënten

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

Zwangerschap

Therapie met ACE-remmers moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmertherapie 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 (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

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 reninestatus bij de negroïde hypertensieve populatie.

Lactose

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

Natrium

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

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).

Kaliumsparende diuretica kaliumsupplementen of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen

ACE-remmers zwakken het door diuretica geïnduceerde kaliumverlies af. Kaliumsparende diuretica (bijvoorbeeld spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangers, of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (bijvoorbeeld heparine, trimethoprim-bevattende geneesmiddelen zoals cotrimoxazol) kunnen het serumkalium aanzienlijk verhogen. Als gelijktijdig gebruik van enalapril en een van de genoemde middelen aangewezen is, moeten deze met voorzichtigheid worden gebruikt onder frequente controle van het serumkalium (zie rubriek 4.4).

Diuretica (thiazide- of lisdiuretica)

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

Andere antihypertensiva

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

Lithium

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

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anaesthetica/narcotica

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

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

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), waaronder 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 of ACE-remmers door NSAID's waaronder selectieve COX-2-remmers worden afgezwakt

Gelijktijdige toediening van NSAID's (waaronder COX-2-remmers) en angiotensine II-receptorantagonisten of ACE-remmers hebben een additief effect op de toename van het serumkalium en dit kan resulteren in een achteruitgang van de nierfunctie. Deze effecten zijn meestal reversibel. Zelden treedt er acuut nierfalen op, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zoals ouderen of patiënten met volumedepletie, waaronder zij die diuretica gebruiken). Daarom moet de combinatie bij patiënten met een verminderde nierfunctie voorzichtig worden toegepast. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en het controleren van de nierfunctie bij het begin van het gelijktijdig gebruik en periodiek daarna, moet overwogen worden.

Goud

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

Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) remmers

Patiënten die gelijktijdig een mTOR-remmer gebruiken (bijvoorbeeld temsirolimus, sirolimus of everolimus), hebben mogelijk een hoger risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Nepilysine-remmers

Patiënten die gelijktijdig een ACE-remmer en een nepilysine-remmer (bijvoorbeeld sacubitril, racecadotril) gebruiken kunnen een hoger risico op angio-oedeem hebben (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van enalapril en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd omdat gelijktijdige remming van nepilysine en ACE het risico op angio-oedeem kan verhogen. Sacubitril/valsartan mag niet worden geïnitieerd binnen 36 uur na de laatste dosis van een behandeling met enalapril. Een behandeling met enalapril mag niet worden geïnitieerd binnen 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

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 bloedglucoseverlagende 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 (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Alcohol

Alcohol versterkt het hypotensieve effect van ACE-remmers.

Acetylsalicylzuur, trombolitica en bètablokkers

Enalapril kan veilig gelijktijdig worden toegediend met acetylsalicylzuur (in cardiologische doses), trombolitica en bètablokkers.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

ACE-remmers:

Het gebruik van ACE-remmers gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd gedurende 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 de kans op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmertherapie 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, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3).

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

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

Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op hypotensie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

De beperkte beschikbare farmacokinetische gegevens laten zeer lage concentraties in de moedermelk zien (zie rubriek 5.2). Hoewel deze concentraties klinisch irrelevant lijken, wordt het gebruik van Renitec tijdens het geven van borstvoeding niet aanbevolen bij vroeggeborenen en in de eerste weken na de geboorte, omdat er een hypothetisch risico op cardiovasculaire en renale effecten bestaat en omdat er onvoldoende klinische ervaring is. Als het kind wat ouder is, kan het gebruik van Renitec tijdens borstvoeding worden overwogen als de behandeling noodzakelijk is voor de moeder en het kind wordt gecontroleerd op mogelijke 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 volgende bijwerkingen zijn gemeld met enalapril tijdens klinische studies of nadat het geneesmiddel op de markt is gebracht:

Tabel 3. Bijwerkingen met Renitec

Systeem/orgaan-klasse	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)
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>			anemie (waaronder aplastische en hemolytische)	neutropenie, verlaging hemoglobine, verlaging hematocriet, trombo-cytopenie, agranulocytose, beenmergsuppressie, pancytopenie, lymfadenopathie, auto-immuun-ziekten		

Systeem/orgaan-klasse	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)
<i>Endocriene aandoeningen</i>						syndroom van inadequaat secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>			hypoglykemie (zie rubriek 4.4)			
<i>Psychische stoornissen</i>		depressie	verwardheid, zenuwachtigheid, insomnie	droomstoornis, slaapstoornissen		
<i>Zenuwtelstoornissen</i>	duizeligheid	hoofdpijn, syncope, smaakstoornis	slaperigheid, paresthesie, vertigo			
<i>Oogaandoeningen</i>	wazig zien					
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>			tinnitus			
<i>Hartaandoeningen</i>		pijn op de borst, aritmie, angina pectoris, tachycardie	palpaties, myocardinfarct of cerebrovasculair accident*, mogelijk als gevolg van buitensporige hypotensie bij patiënten met een hoger risico (zie rubriek 4.4)			
<i>Bloedvataandoeningen</i>		hypotensie (waaronder orthostatische hypotensie),	overmatig blozen, orthostatische hypotensie	fenomeen van Raynaud		
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinum-aandoeningen</i>	hoest	dyspneu	rinorroe, keelpijn en heesheid, bronchospasme/astma	longinfiltraten, rhinitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie		
<i>Maag-darmstelsel-aandoeningen</i>	misselijkheid	diarree, abdominale pijn,	ileus, pancreatitis, braken, dyspepsie, constipatie, anorexia, maag irritaties, droge mond, ulcus ventriculi	stomatitis/aften, glossitis	intestinaal angio-oedeem	

Systeem/orgaan-klasse	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)
Lever- en gal-aandoeningen				leverfalen, hepatitis - hetzij hepatocellulair of cholestatisch, hepatitis inclusief necrose, cholestase (inclusief geelzucht)		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		uitslag, overgevoeligheid/ angio-neurotisch oedeem: angio-neurotisch oedeem van gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of larynx is gemeld (zie rubriek 4.4).	diaforese, pruritus, urticaria, alopecia	erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, exfoliatieve dermatitis, toxische epidermale necrolyse, pemphigus, erythrodermie		Er is een symptoom-complex gemeld dat enkele of alle van de volgende verschijnselen kan omvatten: koorts, serositis, vasculitis, myalgie/myositis, artralgie/artritis, positieve ANA, verhoogde bezinkings-snelheid, eosinofilie en leukocytose. Ook kunnen er uitslag, fotosensitiviteit of andere dermatologische manifestaties optreden.
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			spierkramp			
Nier- en urineweg-aandoeningen			nierdisfunctie, nierfalen, proteïnurie	oligurie		
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen			impotentie	gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	asthenie	vermoeidheid	malaise, koorts			
Onderzoeken		hyperkaliëmie, verhoging van het serum-creatinine	verhoging van het bloedureum, hyponatriëmie	verhogingen van de leverenzymen, verhogingen van het serum-bilirubine		

* Incidentie vergelijkbaar met die in de groepen met placebo en actieve controle in 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 het nationale meldsysteem: **voor België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou. Website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afimps.be.

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 inname van de tabletten begint, en stupor. Symptomen in samenhang met een overdosering van ACE-remmers zijn onder meer circulatoire shock, verstoring van het elektrolytenevenwicht, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitations, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest. Na inname van respectievelijk 300 en 440 mg enalapril zijn serumenalaprialaatconcentraties waargenomen die 100 en 200 keer zo hoog waren als die welke 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 (bijvoorbeeld braken, maagspoeling, toedienen van absorbers, en natriumsulfaat). Enalaprialaat 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

Renitec (enalaprilmaleaat) is het maleaatzout van enalapril, een derivaat van twee aminozuren, 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 enalaprialaat 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.

Werkingsmechanisme

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.

Farmacodynamische effecten

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 en uitscheiding van IgG met de urine en de uitscheiding van het totale eiwit in de urine.

Bij toediening samen met thiazidediuretica is de bloeddrukverlagende werking van Renitec tenminste additief. Renitec kan het ontstaan van hypokaliëmie ten gevolge van thiaziden verminderen of voorkomen.

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

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

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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek (SOLVD Prevention trial) werd een populatie met asymptomatische linkerventrikeldisfunctie (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 %) tegen 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 disfunctie (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 %) tegen 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 linkerventrikeldisfunctie het risico op myocardinfarct met 23 % (95 % BI, 11 – 34 %; p < 0,001) en verminderde het de kans op hospitalisatie wegens instabiele angina pectoris met 20 % (95 % BI, 9 – 29 %; p < 0,001).

Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring met het gebruik bij hypertensieve kinderen > 6 jaar. In een klinisch onderzoek bij 110 hypertensieve kinderen in de leeftijd van 6 tot 16 jaar met een lichaamsgewicht \geq 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 \geq 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) eenmaal daags. Het bijwerkingenprofiel bij kinderen is niet anders dan dat welke bij volwassen patiënten wordt gezien.

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 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 ongeveer 4 uur na een orale dosis van een enalapriltablet op. Na herhaalde 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 lichte 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 acht keer verhoogd. De effectieve halfwaardetijd van enalapriilaat na herhaalde doses enalapriilmaleaat is bij deze mate van nierinsufficiëntie verlengd en de tijd tot de steady state is vertraagd (zie rubriek 4.2). Enalapriilaat kan door hemodialyse uit de algemene circulatie worden verwijderd. De dialyseklaring is 62 ml/min.

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 en met 16 jaar na dagelijkse orale toediening van 0,07 tot 0,14 mg/kg enalapriilmaleaat. Er waren in vergelijking met de bekende gegevens bij volwassenen geen belangrijke verschillen in de farmacokinetiek van enalapriilaat bij kinderen. De gegevens wijzen op een verhoging van de AUC (genormaliseerd voor dosis per lichaamsgewicht) met toenemende leeftijd; een verhoging in AUC wordt echter niet waargenomen als de gegevens worden genormaliseerd voor 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 µg/l (range tussen 0,54 en 5,9 µg/l) op 4 tot 6 uur na de dosis. De hoogste melkconcentratie van enalapriilaat lag gemiddeld op 1,7 µg/l (range tussen 1,2 en 2,3 µg/l); de hoogste concentraties traden op verschillende momenten op in een tijdspanne van 24 uur.

Op basis van de gegevens over de hoogste melkconcentraties is de geschatte maximale inname van een pasgeborene bij enkel borstvoeding ongeveer 0,16 % van de gewichtsgecorrigeerde dosis van de moeder. Een vrouw die al 11 maanden lang dagelijks 10 mg oraal enalapril nam, had 4 uur na de dosis een hoogste melkconcentratie van enalaprialaat van 2 µg/l en ongeveer 9 uur na de dosis een hoogste melkconcentratie van enalaprialaat van 0,75 µg/l. De totale hoeveelheden enalapril en enalaprialaat die gedurende 24 uur in de melk werden gemeten, waren respectievelijk 1,44 µg/l en 0,63 µg/l. Vier uur na een enkelvoudige dosis enalapril van 5 mg bij één moeder en 10 mg bij twee moeders was de melkconcentratie van enalaprialaat niet waarneembaar (< 0,2 µg/l); enalaprilconcentraties zijn niet bepaald.

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

Natiumwaterstofcarbonaat
Maïszetmeel
Gepregelatineerd maïszetmeel
Magnesiumstearaat
Lactosemonohydraat
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Renitec 20 mg: blisterverpakkingen (Alu/alu) met 10, 14, 20, 28, 28 x 1, 30, 49 x 1, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 of 500 tabletten.

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

Renitec – NAT/H/xxxx/IAIN/xxx/G – SE/H/0404/004/IAIN/xxx/G - National submission - A.z: Marketing Authorization Transfer from MSD Belgium to Organon Belgium + DK/H/xxxx/WS/422 - SE/H/0404/004/WS/052: EU Excipients guideline update, QRD v4.1 updates and editorial amendments - local documents

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Organon Belgium
Handelsstraat 31/Rue du Commerce 31
B-1000 Brussel/Bruxelles/Brüssel
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

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

Renitec 20 mg tabletten: BE129981

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

Renitec 20 mg tabletten: 04/12/1984 + 08/05/2006 + 15/03/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van de goedkeuring van de tekst: 01/2021