

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Co-Renitec 20 mg / 12,5 mg, tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 141,0 mg lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Co-Renitec is aangewezen voor de behandeling van hypertensie bij patiënten voor wie de combinatiebehandeling van een conversie-enzym inhibitor en een diureticum geschikt is. Daarom is Co-Renitec niet bestemd voor een initiële behandeling (zie rubriek *4.2 Dosering en wijze van toediening*).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Idealiter dient de posologie van Co-Renitec bepaald te worden op basis van de posologieën bepaald voor elk van de bestanddelen en voornamelijk op basis van de dosis aangewend voor het bestanddeel enalaprilmaleaat (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Hypertensie

De gebruikelijke posologie is 1 tablet Co-Renitec éénmaal per dag toegediend. Uitzonderlijk mag de posologie verhoogd worden tot 2 tabletten in één enkele inname.

In geval van een voorafgaande behandeling met diuretica

Symptomatische hypotensie kan voorkomen na de eerste dosis Co-Renitec. Dit is meer waarschijnlijk bij patiënten met een volume- of een zoutdepletie als gevolg van hun voorafgaande behandeling met diuretica. Daarom dient de behandeling met diuretica 2 tot 3 dagen voor de instelling van de behandeling met Co-Renitec gestaakt te worden.

Dosering bij nierinsufficiëntie

Thiaziden zijn bij patiënten met een nierinsufficiëntie mogelijk niet de aangewezen diuretica en zijn niet effectief bij een creatinineklaring van 30 ml/min of daaronder (dat wil zeggen matige of ernstige nierinsufficiëntie).

Bij patiënten met een creatinineklaring > 30 mL/min en < 80 mL/min, zal Co-Renitec enkel toegediend worden na bepaling van de posologie van elk van de bestanddelen.

De aanbevolen aanvangsdosis van enalaprilmaleaat, bij gebruik alleen, bedraagt bij lichte nierinsufficiëntie 5-10 mg (zie rubriek 4.4 *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*).

Renovasculaire hypertensie

Bij patiënten met renovasculaire hypertensie zal men Co-Renitec 20 mg / 12,5 mg uitsluitend toedienen indien de bepaling van de posologie van elk van de bestanddelen de noodzaak van de doses die zich in Co-Renitec 20 mg / 12,5 mg bevinden, aangetoond heeft.

Bij patiënten met renovasculaire hypertensie zal de nierfunctie zorgvuldig gevolgd worden tijdens de periode van de aanpassing van de posologie (zie rubriek 4.4 *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*).

Pediatrische patiënten

Co-Renitec wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen wegens een tekort aan gegevens over de veiligheid en de werkzaamheid.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem in verband met eerdere behandeling met een ACE-remmer
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Anurie
- Overgevoeligheid aan andere geneesmiddelen die sulfonamidederivaten zijn.
- Gelijktijdig gebruik van Co-Renitec 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).
- Combinatie met sacubitril/valsartan vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Gebruik Co-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

Enalaprilmaleaat - Hydrochloorthiazide

Patiënten met concomiterende hartinsufficiëntie

Co-Renitec mag niet als aanvangstherapie gegeven worden bij patiënten met hypertensie en gelijktijdige hartinsufficiëntie, aangezien een lagere dosis enalapril aangewezen is bij deze patiënten.

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.

Enalaprilmaleaat

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 voorafbestaande volumedepletie, bijvoorbeeld bij behandeling met diuretica, zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken (zie rubriek 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 lisdiuretica, het bestaan van een 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 maatregelen moeten genomen worden voor patiënten met een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoening bij wie een excessieve bloeddrukdaling een myocardinfarct of cerebrovasculair accident tot gevolg zou kunnen hebben.

Indien hypotensie optreedt, dient men de patiënt neer te leggen; en, indien nodig wordt een isotonische zoutoplossing via 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 terug 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 obstructie van de linkerventriekklep en obstructie bij de ejectie 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 in functie van de creatinineklaring van de patiënt (zie rubriek 4.2 *Dosering en wijze van toediening*) en dan in functie van de respons 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 dosis 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 *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 enalapril aan patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan. 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 evolueert 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 voorafbestaande 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 glottis en/of de larynx, is beschreven bij patiënten die met ACE-remmers, waaronder enalapril, werden behandeld. Dit kan optreden op gelijk welk ogenblik tijdens de behandeling. In dergelijke gevallen dient de toediening van enalapril onmiddellijk te worden gestaakt en dient de patiënt onder passend toezicht te worden gehouden, om zich ervan te verzekeren dat alle symptomen volledig verdwenen zijn alvorens het toezicht te stoppen. Zelfs in die gevallen, waarin alleen de tong gezwollen is, zonder ademhalingsnood, kan langdurig toezicht van de patiënt nodig zijn omdat behandeling met antihistaminica en corticosteroïden mogelijk niet volstaat.

Er zijn zeer zelden gevallen met fatale afloop gemeld door angio-oedeem in combinatie met larynxoedeem. Bij patiënten bij wie de tong, glottis of larynx betrokken zijn is obstructie van de luchtwegen waarschijnlijk, vooral bij diegenen met een voorgeschiedenis van luchtwegoperatie. Wanneer de tong, glottis of larynx hierbij betrokken zijn, waardoor obstructie van de luchtwegen waarschijnlijk is, dienen vlug doeltreffende therapeutische maatregelen te worden genomen, waaronder een subcutane injectie van een adrenaline-oplossing (1:1000) (0,3 tot 0,5 mL) en/of maatregelen om open luchtwegen te verzekeren.

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

Patiënten met een voorgeschiedenis van Quincke-oedeem dat geen verband houdt met een ACE-remmer therapie, hebben een verhoogde kans op angio-oedeem bij gebruik van een ACE-remmer (zie rubriek 4.3 *Contra-indicaties*).

Patiënten die ACE-remmers 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 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 desensibilisatie met hymenoptera-gif

Zelden vertoonden patiënten die ACE-inhibitoren namen en een desensibilisatiebehandeling met hymenoptera-gif ondergingen levensbedreigende anafylactische reacties. Deze reacties werden vermeden door de behandeling met ACE-inhibitoren voor elke desensibilisatiekuur tijdelijk te staken.

Anafylactoïde reacties tijdens een LDL-afereze

Zelden vertoonden patiënten die ACE-inhibitoren namen en een “low density lipoprotein” (LDL)-afereze met dextraansulfaat ondergingen levensbedreigende anafylactische reacties. Deze reacties werden vermeden door de behandeling met ACE-inhibitoren voor elke afereze te staken.

Hemodialysepatiënten

Anafylactoïde reacties zijn ook beschreven bij patiënten die werden gedialyseerd met membranen met een hoge permeabiliteit (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 glykemie tijdens de eerste maand van behandeling met een ACE-remmer zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5 *Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie, Antidiabetica*)

Hoest

Het verschijnen van hoest is beschreven bij de toediening van ACE-inhibitoren. Het gaat hier typisch over een niet-productieve, aanhoudende hoest, die verdwijnt bij het staken van de behandeling. Bij differentiële diagnose van de hoest zou men hoest veroorzaakt door ACE-inhibitoren moeten in overweging nemen.

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 (zie ook rubriek 4.5 “*Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie, kaliumsparende diuretica of kaliumsupplementen*”

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, of zij die gelijktijdig kaliumsparende diuretica (bijvoorbeeld spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers gebruiken; of patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die gepaard gaan met een verhoging van het serumkalium (bijvoorbeeld heparine, trimethoprim-bevattende geneesmiddelen zoals cotrimoxazol). Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica, zoutvervangers die kalium bevatten of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen, kan met name bij patiënten met een verstoorde nierfunctie het serumkalium aanzienlijk verhogen. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale, ritmestoornissen veroorzaken. Als gelijktijdig gebruik van de bovengenoemde middelen noodzakelijk wordt geacht, moeten deze met voorzichtigheid en geregelde controle van het serumkalium worden gebruikt.

Lithium

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

Zwangerschap

ACE-remmers mogen niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij een voortgezette behandeling met ACE-remmers noodzakelijk wordt geacht, moeten patiënten die zwanger willen worden overschakelen naar alternatieve antihypertensiva met een aangetoond veiligheidsprofiel tijdens de zwangerschap. Bij diagnose van zwangerschap moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden gestaakt en, indien aangewezen, een alternatieve therapie worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Borstvoeding

Gebruik van enalapril tijdens de borstvoeding wordt niet aanbevolen.

Etnische verschillen

Net als met andere angiotensineconversie-enzymremmers blijkt enalapril de bloeddruk bij zwarten minder effectief te verlagen dan bij blanken, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van lage renine concentraties bij de zwarte hypertensieve populatie.

Hydrochloorthiazide

Nierinsufficiëntie

Het zou kunnen dat thiaziden niet de meest geschikte diuretica zijn bij nierinsufficiëntie en ze zijn niet werkzaam als de creatinineklaring lager is of gelijk is aan 30 mL/min.

Leverinsufficiëntie

Thiaziden dienen bij patiënten met een gestoorde leverfunctie of progressieve leveraandoening voorzichtig te worden toegepast, aangezien kleine verschuivingen in het vloeistof- en electrolytenevenwicht een coma hepaticum kunnen teweegbrengen.

Chirurgie/anesthesie

Thiaziden kunnen de gevoeligheid aan tubocurarine verhogen.

Metabole en endocriene effecten.

Een behandeling met thiaziden kan de glucosetolerantie wijzigen. Een aanpassing van de posologie van antidiabetesgeneesmiddelen met inbegrip van insuline, kan noodzakelijk zijn.

Thiaziden kunnen de excretie van calcium verminderen. Zij kunnen een intermitterende en weinig belangrijke verhoging van de calcemie veroorzaken. Het optreden van een belangrijke hypercalcemie kan een teken zijn van een niet-geïdentificeerde hyperparathyroïdie. Het toedienen van thiaziden moet stopgezet worden vooraleer bijschildklierfunctietests worden uitgevoerd.

Een behandeling met thiazidediuretica kan gepaard gaan met een verhoging van het cholesterolgehalte en de triglyceriden; nochtans, bij de dosis van 12,5 mg of hydrochloorthiazide die Co-Renitec bevat, werd er een minimaal of geen effect gemeld.

Thiaziden kunnen het verschijnen van een hyperuricemie en/of jicht uitlokken. Dit effect of hyperuricemie blijkt dosis gerelateerd te zijn, en is niet klinisch significant bij een dosis van 6 mg hydrochloorthiazide. Nochtans zal enalapril eerder de urinaire excretie van urinezuur verhogen en dus het hyperuricemisch effect van hydrochloorthiazide afzwakken.

Oogaandoeningen

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom:

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder andere acuut optredende achteruitgang van gezichtsvermogen of oogpijn en deze treden normaal gesproken binnen enkele uren tot weken na de start van het medicijngebruik op. Onbehandeld acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanente blindheid. De primaire behandeling is om de medicijninname zo snel mogelijk stop te zetten. Directe medische of chirurgische behandelingen kunnen worden overwogen als de intraoculaire druk niet onder controle blijft. Een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie kan tot de risicofactoren behoren om acuut nauwe-kamerhoekglaucoom te ontwikkelen.

Overgevoeligheid

Overgevoelighedsreacties kunnen voorkomen bij patiënten behandeld met thiaziden, of deze patiënten antecedenten hebben van allergie of bronchiaal astma of niet. Een verergering of een activatie van systemische lupus erythematosus werd gemeld tijdens het gebruik van thiaziden.

Niet-melanome huidkanker

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

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

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet 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

Enalaprilmaleaat

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. *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, hyperkaliëmie*).

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. *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, Enalaprilmaleaat, Symptomatische hypotensie*). Het hypotensieve effect kan worden verminderd door stopzetting van het diureticum, of door verhoging van het volume of de zoutinname.

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 *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*).

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica/narcotica

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

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

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers) kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensiva verminderen. Daarom kan het bloeddrukverlagende effect van ACE-remmers worden verminderd door NSAID's, inclusief selectieve COX-2-remmers.

NSAID's inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers en angiotensine-II-receptorantagonisten of ACE-remmers hebben een additief effect op de toename van het serumkalium en dit kan resulteren in een achteruitgang van de nierfunctie. Deze effecten zijn meestal reversibel. Zelden treedt er acute nierfunctiestoornis op, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. oudere patiënten met volumedepletie inclusief diegenen die een diuretische behandeling volgen).

Goud

Er zijn zeldzame gevallen van nitritoïde reacties (opvliegers, misselijkheid, braken en hypotensie) gemeld bij patiënten die gelijktijdig met injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) en een ACE-remmer inclusief enalapril worden behandeld.

Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) remmers

Patiënten die ACE-remmers gebruiken samen met een mTOR-remmer (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 (zie rubriek 4.4).

Antidiabetica

Epidemiologisch onderzoek maakt aannemelijk dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetische geneesmiddelen (insulines, orale hypoglykemiërende geneesmiddelen) 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 (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Alcohol

Alcohol versterkt het hypotensieve effect van ACE-remmers.

Acetylsalicylzuur, thrombolytica en β -blokkers

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

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).

Hydrochloorthiazide

Gelijktijdig toegediend kunnen de volgende middelen interacties geven met thiazidediuretica:

Alcohol, barbituraten en narcotische analgetica: kunnen orthostatische hypotensie verergeren.

Antidiabetische geneesmiddelen (orale antidiabetica en insuline): een aanpassing van de posologie van de antidiabetische geneesmiddelen kan nodig zijn.

Anionenwisselaarsharsen (colestyramine en colestipol):

De absorptie van hydrochloorthiazide is verminderd in de aanwezigheid van anionenwisselaarsharsen. Colestyramine en colestipol binden zich aan hydrochloorthiazide, zelfs na eenmalige dosis, en verminderen de absorptie hiervan uit het maag-darmkanaal met 85 en respectievelijk 43%.

Corticosteroïden, ACTH: verhogen de elektrolytendepletie en versterken in het bijzonder hypokaliëmie.

Pressoramines (bijvoorbeeld adrenaline): hun werking kan verminderd zijn, maar niet voldoende om de toediening al bij voorbaat nutteloos te maken.

Niet-depolariserende myorelaxantia

Thiaziden kunnen de respons op tubocurarine verhogen.

Pediatrie patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Epidemiologisch bewijs inzake het risico van teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is niet afdoend; een licht verhoogd risico kan evenwel niet worden uitgesloten. Tenzij een voortgezette behandeling met ACE-remmers noodzakelijk wordt geacht, moeten patiënten die zwanger willen worden overschakelen naar alternatieve antihypertensiva met een aangetoond veiligheidsprofiel tijdens de zwangerschap.

Bij diagnose van zwangerschap, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden gestaakt en, indien aangewezen, een alternatieve therapie worden gestart.

Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers tijdens het tweede en derde trimester bij mensen foetotoxiciteit veroorzaakt (verminderde nierfunctie, oligohydrannie, vertraagde ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (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.

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

Pasgeborenen van wie de moeder ACE-remmers gebruikt heeft moeten nauwkeurig gevolgd worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, met name in het eerste trimester. Experimenteel onderzoek bij dieren is niet toereikend.

Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van de farmacologische werkzaamheid van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaire perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie gezien het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie, terwijl het geen positieve invloed op het ziekteverloop heeft.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

Borstvoeding

Beperkte farmacokinetische gegevens tonen zeer lage concentraties aan in de moedermelk (zie rubriek 5.2). Hoewel deze concentraties klinisch irrelevant lijken te zijn, wordt het gebruik van Co-Renitec tijdens de borstvoeding niet aanbevolen, wegens het hypothetische risico van cardiovasculaire en renale effecten en onvoldoende klinische ervaring.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Enalaprilmaleaat- hydrochloorthiazide

De bijwerkingen gemeld in associatie met enalaprilmaleaat-hydrochloorthiazide zijn:

[Zeer vaak (>1/10); Vaak (>1/100, <1/10); Soms (>1/1 000, <1/100); Zelden

Co-Renitec: DK/H/xxxx/WS/153 - NAT/H/1008/01/IBI/xxx: EPITT No. 19468: Thiazide, thiazide-like diuretics and combinations7 – Choroidal Effusion

(>1/10 000, <1/1 000); zeer zelden (<1/10 000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bloed-en lymfestelselaandoeningen

Zelden: verlaagde hemoglobine, verlaagd hematocriet

Voedings-en stofwisselingsstoornissen

Soms: hyperglykemie, hyperuricemie, jicht, hypokaliëmie

Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: duizeligheid

Vaak: insomnia, paresthesie, hoofdpijn, daling van het libido

Soms: zenuwachtigheid, slaperigheid, vertigo

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: tinnitus

Hartaandoeningen en bloedvataandoeningen

Vaak: orthostatische effecten, met inbegrip van hypotensie, syncope

Soms: pijn aan de borstkas, niet-orthostatische hypotensie, palpitaties, tachycardie

Endocriene aandoeningen:

Zeer zelden: syndroom van ongepaste afscheiding van antidiuretisch hormoon (SIADH)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: hoest

Soms: dyspnee

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid, diarree, braken

Soms: dyspepsie, buikpijn, constipatie, winderigheid, droge mond

Zelden: pancreatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: huiduitslag, diaphoresis, overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem: een angioneurotisch oedeem van het gezicht, de ledematen, de lippen, de tong, de stemspleet en/of het strottenhoofd werd gemeld (zie rubriek 4.4 *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*)

Zelden: pruritis, syndroom van Stevens-Johnson

Een symptomencomplex werd gemeld en kan enkele of het geheel van volgende symptomen omvatten:

koorts, ontsteking van de sereuze weefsels, vasculitis, myalgie/myositis, arthralgie/arthritis, antinucleaire antilichamen, verhoogde sedimentatiesnelheid, eosinophilie en leucocytose. Huiduitslag, fotosensibiliteit en andere huidsymptomen kunnen zich voordoen.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: spierkrampen als het gaat over dosissen van 12,5mg en 25mg hydrochloorthiazide, zoals teruggevonden in Co-Renitec

Soms: arthralgie, spierkrampen als het gaat over dosissen van 6 mg hydrochloorthiazide

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: nierdysfunctie, nierinsufficiëntie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Vaak: impotentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: vermoeidheid, asthenie

Onderzoeken

Soms: verhoging van het ureumgehalte in het bloed, verhoging van het creatininegehalte in het bloed

Zelden: verhoging van de leverenzymen, verhoging van het bilirubinegehalte in het bloed, hyperkaliëmie

Enalaprilmaleaat

Volgende bijwerkingen werden gemeld in associatie met enalapril:

[Zeer vaak (>1/10); Vaak (>1/100, <1/10); Soms (>1/1 000, <1/100); Zelden (>1/10 000, <1/1 000); Zeer zelden (<1/10 000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)]

Bloed-en lymfestelselaandoeningen

Soms: anemie (met inbegrip van aplastische en hemolytische anemie)

Zelden: neutropenie, verlaging van hemoglobine, verlaging van het hematocriet, trombocytopenie, agranulocytose, hypoplasie van het ruggenmerg, pancytopenie, lymfadenopathie, auto-immuunziekten

Voedings-en stofwisselingsstoornissen

Soms: hypoglykemie (zie rubriek 4.4 *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, Diabetische patiënten*)

Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, depressie

Soms: verwardheid, slaperigheid, insomnia, zenuwachtigheid, paresthesie, vertigo

Zelden: abnormale dromen, slaapproblemen

Oogaandoeningen

Zeer vaak: troebel zicht

Hartaandoeningen

Zeer vaak: duizeligheid

Vaak: hypotensie (met inbegrip van orthostatische hypotensie), syncope, myocardinfarct of CVA, eventueel secundair aan een uitgesproken hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie 4.4 *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*), pijn aan de borstkas, ritmestoornissen, angina pectoris, tachycardie

Soms: orthostatische hypotensie, palpitaties

Zelden: ziekte van Raynaud

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer vaak: hoest

Vaak: dyspnee

Soms: rhinorrhoe, pijnlijke keel en heesheid, bronchospasme/asthma

Zelden: pulmonaire infiltraten, rhinitis, allergische alveolitis / eosinofiele pneumonie

Maag-darmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: diarree, buikpijn, smaakverandering

Soms: ileus, pancreatitis, braken, dyspepsie, constipatie, anorexie, maagirritaties, droge mond, gastro-duodenaal ulcus

Zelden: stomatitis/mondzweertjes, glossitis

Zeer zelden: intestinaal angio-oedeem

Lever- en galaandoeningen

Zelden: leverinsufficiëntie, hepatocellulaire of cholestatie hepatitis, hepatitis, met inbegrip van necrose, cholestase (met inbegrip van icterus)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: huiduitslag, overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem van het gezicht, de ledematen, de lippen, de tong, de stemspleet en/of het strottenhoofd werd gemeld (zie 4.4 *Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik*)

Soms: diaphoresis, pruritus, urticaria, alopecia

Zelden: erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson, exfoliatieve dermatitis, toxische epidermale necrolyse, pemphigus, erythrodermie

Een symptomcomplex werd gemeld en kan enkele of het geheel van volgende symptomen omvatten:

koorts, ontsteking van de sereuze weefsels, vasculitis, myalgie/myositis, arthralgie/arthritis, antinucleaire antilichamen, verhoogde sedimentatiesnelheid, eosinophilie en leucocytose. Huiduitslag, fotosensibiliteit en andere huidsymptomen kunnen zich voordoen.

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: nierdysfunctie, nierinsufficiëntie, proteïnurie

Zelden: oligurie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: impotentie

Zelden: gynecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: asthenie

Vaak: vermoeidheid

Soms: spierkrampen, vapeders, tinnitus, malaise, koorts

Onderzoeken

Vaak: hyperkaliëmie, verhoogd creatininegehalte in het bloed

Soms: verhoogd ureumgehalte in het bloed, hyponatriëmie

Zelden: verhoging van de leverenzymen, verhoging van het bilirubinegehalte in het bloed

Hydrochloorthiazide

De bijwerkingen gemeld in associatie met hydrochloorthiazide zijn:

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Niet bekend: Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)

Infecties

Sialoadenitis

Bloed-en lymfestelselaandoeningen

Leucopenie, agranulocytose, aplastische anemie, hemolytische anemie

Immuunsysteemaandoeningen

Anafylactische reacties

Voedings-en stofwisselingsstoornissen

Co-Renitec: DK/H/xxxx/WS/153 - NAT/H/1008/01/IBI/xxx: EPITT No. 19468: Thiazide, thiazide-like diuretics and combinations⁷ – Choroidal Effusion

Electrolytenonevenwicht, met inbegrip van hyponatriëmie

Psychische stoornissen en zenuwstelselaandoeningen

Zenuwachtigheid

Oogaandoeningen

Troebel zicht van voorbijgaande aard, xanthopsie

Niet bekend: choroïdale effusie

Bloedvataandoeningen

Angiitis necroticans (vasculitis)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Ademhalingsdepressie (met inbegrip van pneumonie en longoedeem)

Maag-darmstelselaandoeningen

Anorexie, maagirritatie

Lever- en galaandoeningen

Icterus (intrahepatische cholestatische icterus)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Toxische epidermale necrolyse, urticaria, purpura, koorts

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Spierspasmen

Nier- en urinewegaandoeningen

Glucosurie, interstitiële nefritis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zwakte

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen hydrochloorthiazide en NMSC waargenomen (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

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.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke informatie beschikbaar betreffende de behandeling van een overdosering met Co-Renitec. De behandeling is symptomatisch. De behandeling met Co-Renitec dient te worden gestaakt en de patiënt moet nauwlettend geobserveerd worden.

Tot de aanbevolen maatregelen behoren het opwekken van braken en/of maagspoeling, toediening van actieve kool, toediening van een laxeremiddel als de inname recent is, terwijl dehydratatie, verstoringen van het elektrolytenevenwicht en hypotensie moeten gecorrigeerd worden.

Enalaprilmaleaat

De gegevens over overdosering bij de mens zijn beperkt.

De meest opvallende verschijnselen van overdosering tot dusver gemeld zijn enerzijds een duidelijke hypotensie, dat in samenhang met de blokkade van het renine-angiotensinesysteem ongeveer zes uur na de inname van de tabletten begint, en anderzijds 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 inname van respectievelijk 300 en 440 mg enalapril, werden serum enalaprilconcentraties gemeten die 100 en 200 keer hoger waren dan gewoonlijk.

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 (bv. braken, maagspoeling, toedienen van absorberende stoffen, en natriumsulfaat). Enalaprilmaleaat kan door hemodialyse uit de bloedsomloop worden verwijderd (zie rubriek 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.

Hydrochloorthiazide

De meest voorkomende symptomen zijn die ten gevolge van elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratatie ten gevolge van een excessieve diurese. Indien ook digitalis is gegeven, kan hypokaliëmie hartritmestoornissen verergeren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Enalapril en diuretica, ATC-code: C09BA02

Co-Renitec 20 mg / 12,5 mg (enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide, MSD) is een combinatie van een angiotensineconversie-enzymremmer (enalaprilmaleaat) en een diureticum (hydrochloorthiazide).

Co-Renitec bezit een antihypertensieve en diuretische werking. Enalaprilmaleaat en hydrochloorthiazide worden afzonderlijk en samen gebruikt voor de behandeling van hypertensie.

De antihypertensieve effecten van deze 2 bestanddelen zijn additief en houden voor ten minste 24 uur aan. Het is aangetoond dat de enalaprilmaleaatcomponent van Co-Renitec het kaliumverlies geassocieerd met hydrochloorthiazide vermindert.

Werkingsmechanisme

Enalaprilmaleaat

Het angiotensineconversie-enzym (ACE) is een peptidyl-dipeptidase dat de omzetting katalyseert van angiotensine I naar angiotensine II, een substantie die op de bloeddruk inwerkt. Na resorptie wordt enalapril gehydrolyseerd tot enalapriilaat, dat het ACE inhibeert. De inhibitie van het ACE resulteert in een daling van het plasmagehalte van angiotensine II, wat leidt tot een verhoogde plasmarenine-activiteit (daar er geen negatieve feedback van de reninesecretie meer is) en een verminderde aldosteronsecretie.

Het ACE is identiek aan kininase II. Aldus kan enalapril ook de afbraak van bradykinine, een peptide met een krachtige vasodilaterende werking, blokkeren. De rol die dit mechanisme speelt in de therapeutische effecten van enalapril 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, dat een belangrijke rol speelt in de bloeddrukregulatie, werkt enalapril ook bloeddrukverlagend bij hypertensiepatiënten met een laag reninegehalte.

Enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide is een diureticum en antihypertensivum dat de plasmarenine-activiteit verhoogt. Hoewel enalapril alleen de bloeddruk zelfs bij hypertensiepatiënten met een laag reninegehalte verlaagt, leidt gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide bij deze patiënten tot een grotere bloeddrukverlaging.

Farmacodynamische effecten

Enalaprilmaleaat

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

Symptomatische orthostatische hypotensie is zeldzaam. Bij sommige patiënten kan het verkrijgen van een optimale bloeddrukdaling verscheidene weken vereisen. Het plots stopzetten van de toediening van enalapril gaat niet gepaard met een snelle bloeddrukstijging.

In hemodynamische studies bij patiënten met essentiële hypertensie ging de bloeddrukdaling gepaard met een vermindering van de perifere arteriële weerstand, een verhoging van het hartdebiet zonder significante verandering van de hartfrequentie. Na de toediening van enalapril was er een verhoging van de renale doorbloeding; de glomerulaire filtratiesnelheid bleef onveranderd.

Een effectieve remming van de activiteit van het ACE treedt in de regel twee tot vier uur na orale toediening van een individuele dosis enalapril op. De bloeddrukverlagende werking begint meestal na één uur, waarbij de maximale bloeddrukverlaging vier tot zes uur na toediening bereikt is. De werkingsduur houdt verband met de dosering. Binnen de aanbevolen doses blijken de antihypertensieve en hemodynamische effecten niettemin minstens 24 uur aan te houden.

Hydrochloorthiazide

Het mechanisme van het antihypertensieve effect van thiaziden is onbekend. Thiaziden beïnvloeden gewoonlijk de normale bloeddruk niet.

Hydrochloorthiazide is een diureticum en een antihypertensivum. Het beïnvloedt het distale tubulaire mechanisme van elektrolytreabsorptie ter hoogte van de nier. Hydrochloorthiazide verhoogt de uitscheiding van natrium en chloride in ongeveer equivalente hoeveelheden. Natriurese kan gepaard gaan met wat kalium- en bicarbonaatverlies.

Na orale toediening begint de diurese na 2 uur, is maximaal na ongeveer 4 uur en houdt ongeveer 6 tot 12 uur aan.

Enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide

In klinische studies was de graad van bloeddrukdaling, die waargenomen werd na toediening van de combinatie van enalaprilmaleaat en hydrochloorthiazide, groter dan deze waargenomen tijdens de individuele toediening van één van beide bestanddelen. Bovendien werd het antihypertensief effect van Co-Renite behouden voor ten minste 24 uur.

Dubbele blokkade

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) 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.

Niet-melanome huidkanker

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

5.2 Farmacokinetische gegevens

Enalaprilmaleaat

Oraal enalapril wordt snel geresorbeerd waarbij binnen het uur maximale serumconcentraties van enalapril optreden. Uitgaande van de in urine teruggevonden hoeveelheden is de resorptie van enalapril ongeveer 60% van een oraal toegediende dosis enalapril.

Na resorptie wordt oraal enalapril snel en grotendeels gehydrolyseerd tot enalapriilaat, een krachtige remmer van het ACE. Maximale serumconcentraties van enalapriilaat treden drie tot vier uur na een orale dosis enalapril op. Enalapril wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. De hoofdbestanddelen teruggevonden in de urine zijn enalapriilaat (ongeveer 40% van de dosis) en niet-

gemetaboliseerd enalapril. Behoudens de omzetting in enalaprialaat zijn er geen aanwijzingen van een belangrijke metabole omzetting van enalapril.

De curve van de serumconcentraties van enalaprialaat vertoont een verlengde eindfase, blijkbaar verband houdend met de binding van het ACE.

Bij personen met een normale nierfunctie werden op de vierde dag van de behandeling met enalapril 'steady-state' serumconcentraties van enalaprialaat bereikt. De effectieve plasmahalfwaardetijd van enalaprialaat na herhaalde doses bedraagt 11 uur. De resorptie van oraal toegediend enalapril wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel in het maag-darmkanaal. De omvang van de resorptie en hydrolyse van enalapril is binnen de aanbevolen therapeutische dosering niet dosisafhankelijk.

De eiwitbinding (met inbegrip van de binding aan het conversie-enzym) van enalaprialaat overschrijdt 60% niet, wat erop wijst dat dit van geen belang is voor de farmacokinetiek van het geneesmiddel.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt niet gemetaboliseerd en wordt geëlimineerd door de nieren. Wanneer de plasmaspiegels gedurende ten minste 24 uur gemeten worden, bleek de halfwaardetijd te variëren tussen 5,6 en 14,8 uur. Ten minste 60% van de orale dosis wordt onveranderd geëlimineerd binnen de 24 uur. Hydrochloorthiazide passeert de placentabarrière maar niet de bloed-hersenbarrière.

Enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide

Gelijktijdige en multipale doses van enalaprilmaleaat en hydrochloorthiazide hebben weinig of geen effect op de biologische beschikbaarheid van deze substanties. De combinatietablet is bio-equivalent met de gelijktijdige toediening van beide afzonderlijke bestanddelen.

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) 4 tot 6 uur na inname. De hoogste melkconcentratie van enalaprialaat 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 gewichtsaafhankelijke 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 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); de concentraties enalapril werden niet bepaald.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumbicarbonaat, lactose, maïszetmeel, gepregelatineerd maïszetmeel, geel ijzeroxide (E172), magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden.

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

Tabletten met 20 mg enalaprilmaleaat en 12,5 mg hydrochloorthiazide; verpakking met 28, 56 en 98 tabletten; kalenderverpakking.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. REGISTRATIEHOUDER

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

8. REGISTRATIENUMMER(S)

BE147673

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste vergunning: 05.06.1989

Datum van laatste vernieuwing van de vergunning: 05.06.2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2021

Datum van goedkeuring: MM/2021