



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enalagamma® HCT 10 mg /25 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Enalaprilmaleat und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 Tablette enthält 263,96 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie.

Die fixe Dosiskombination ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit Enalapril allein nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Die fixe Dosiskombination kann auch die separate Gabe der Einzelwirkstoffe ersetzen, wenn die Patienten stabil auf 10 mg Enalaprilmaleat und 25 mg Hydrochlorothiazid eingestellt sind.

Die fixe Dosiskombination ist nicht für die Initialtherapie geeignet.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Dosierung ist 1 Tablette täglich.

Enalagamma HCT 10 mg /25 mg Tabletten können als Einzeldosis einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Eine individuelle Dosistitration mit den Einzelsubstanzen ist zu empfehlen.

Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie mit einem ACE-Hemmer auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

#### Vorherige Diuretika-Therapie

Die Behandlung mit Diuretika sollte 2 bis 3 Tage vor Beginn der Behandlung mit Enalagamma HCT 10 / 25 mg Tabletten eingestellt werden.

#### Nierenfunktionsstörung

Kreatininclearance > 30 ml/min:

Die Dosis von Enalapril sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, deren Kreatininclearance > 30 ml/min ist, vor der Umstellung auf die fixe Kombination sorgfältig eingestellt werden. Die Dosis von Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid sollte so niedrig wie möglich gehalten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Kalium- sowie Kreatininwerte sollten bei diesen Patienten regelmäßig überwacht werden, z.B. alle 2 Monate, nachdem die Patienten stabil eingestellt wurden sind (siehe Abschnitt 4.4).

Kreatininclearance ≤ 30 ml/min:

Siehe Abschnitt 4.3.

#### Spezielle Patientengruppen

Bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel beträgt die Anfangsdosis 5 mg Enalaprilmaleat oder weniger. Eine individuelle Dosiseinstellung mit Enalapril und Hydrochlorothiazid wird empfohlen.

#### Ältere Patienten

Der Nutzen bei älteren Patienten hat sich als genauso gut erwiesen wie bei jüngeren hypertensiven Patienten.

Im Fall einer physiologisch eingeschränkten Nierenfunktion wird vor der Anwendung der fixen Kombination zunächst die Einstellung mit der Einzelkomponente Enalapril empfohlen.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enalagamma HCT 10 mg /25 mg Tabletten bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatininclearance ≤ 30 ml/min)
- Anurie
- bekanntes, durch vorhergehende Therapie mit einem ACE-Hemmer ausgelöstes Angioödem
- angeborenes oder idiopathisches Angioödem
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamid-Derivate
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- schwere Leberinsuffizienz
- Die gleichzeitige Anwendung von Enalagamma HCT 10 mg /25 mg Tabletten mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Enalagamma HCT 10 mg /25 mg Tabletten darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid

#### Hypotonie und Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes

Bei komplikationsloser Hypertonie werden selten symptomatische Hypotonien beobachtet. Bei hypertonen Patienten kommt es unter der Therapie mit Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel oder Elektrolytstörungen vorliegen, z. B. aufgrund einer Diuretika-Therapie, salzreicher Diät, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen

(siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Eine regelmäßige Bestimmung der Serum-Elektrolyte sollte bei diesen Patienten in angemessenen Abständen durchgeführt werden.

Besondere Aufmerksamkeit gilt Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulären Erkrankungen, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder einem zerebrovaskulären Insult führen könnte. Bei hypertensiven Patienten mit Herzinsuffizienz – mit oder ohne einhergehender Niereninsuffizienz – wurden symptomatische Hypotonien beobachtet. Insbesondere Patienten mit schweren Graden der Herzinsuffizienz, die als Ausdruck des Schweregrades ihrer Erkrankung eine Therapie mit hoch dosierten Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder Nierenfunktions Einschränkungen aufweisen, können davon betroffen sein. Bei diesen Patienten ist die Behandlung unter ärztlicher Überwachung – bevorzugt im Krankenhaus – einzuleiten und im weiteren Verlauf immer dann engmaschig zu überwachen, wenn die Dosis von Enalapril und/oder des Diuretikums neu eingestellt wird.

Falls es zu einer Hypotonie kommt, sollte der Patient in eine liegende Position gebracht werden und – falls erforderlich – eine intravenöse Infusion einer isotonischen Kochsalzlösung erhalten. Eine vorübergehende hypotone Reaktion ist keine Kontraindikation für die weitere Behandlung, die normalerweise mit einer reduzierten Dosis oder einem der beiden Wirkstoffe problemlos durchgeführt werden kann, sobald sich der Blutdruck nach einer Volumensubstitution normalisiert hat.

Bei einigen Herzinsuffizienzpatienten mit normalem oder niedrigem Blutdruck kann es unter Enalapril zu einer weiteren Senkung des systemischen Blutdrucks kommen. Dieser Effekt entspricht der Erwartung und bedingt in der Regel keinen Therapieabbruch. Wenn die Hypotonie symptomatisch wird, kann eine Verringerung der Dosis und/oder ein Absetzen des Diuretikums und/oder von Enalapril erforderlich werden.

#### Nierenfunktionsstörung

Enalagamma HCT 10 mg /25 mg Tabletten sollte erst an Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 80 ml/min und > 30 ml/min) verabreicht werden, wenn die Titration von Enalapril die Notwendigkeit der in dieser Formulierung enthaltenen Dosis gezeigt hat (siehe Abschnitt 4.2).

Bei manchen Hypertonikern ohne vorbestehende Nierenerkrankung kann es unter der Kombination von Enalapril mit einem Diuretikum zum Anstieg von Serum-Harnstoff und –Kreatinin kommen. (siehe Abschnitt 4.4 Enalaprilmaleat, Nierenfunktionsstörung; Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörung). Wenn dies eintritt, sollte die Behandlung mit Enalagamma HCT 10 mg /25 mg Tabletten abgesetzt werden. In diesen Fällen ist an eine möglicherweise zugrunde liegende Nierenarterienstenose zu denken (siehe Abschnitt 4.4 – Enalaprilmaleat, Renovaskuläre Hypertonie).

#### Hyperkaliämie

Die Kombination von Enalapril mit einem niedrig dosierten Diuretikum schließt die



Möglichkeit einer auftretenden Hyperkaliämie nicht aus (siehe Abschnitt 4.4 Enalaprilmaleat, Hyperkaliämie).

#### Risiko einer Hypokaliämie

Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem nicht kaliumsparenden Diuretikum schließt das Auftreten einer Hypokaliämie nicht aus, insbesondere bei Diabetikern oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die Kaliumspiegel müssen regelmäßig überwacht werden.

#### Lithium

Die Kombination von Lithium mit Enalapril und Diuretika wird im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### **Enalaprilmaleat**

Aortenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie  
ACE-Hemmer sollten wie alle Vasodilatoren bei Patienten mit einer linksventrikulären Klappenobstruktion und Ausflussbehinderung mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Bei Kreislaufschock und hämodynamisch deutlicher Ausflussbehinderung sollte ihre Anwendung vermieden werden.

#### Nierenfunktionsstörung

Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zugrunde liegenden Nierenerkrankungen, einschließlich Nierenarterienstenose, wurde über Nierenversagen im Zusammenhang mit der Anwendung von Enalapril berichtet. Bei rechtzeitiger Diagnose und entsprechender Therapie ist ein Nierenversagen unter Enalapril-Therapie normalerweise reversibel (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörung; Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörung).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) sollte die Initialdosis von Enalaprilmaleat der Kreatinin-Clearance des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Wahl der Erhaltungsdosis richtet sich nach dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung. Eine routinemäßige Kontrolle der Serum-Kalium- und Serum-Kreatinin erfolgt im Rahmen der üblichen medizinischen Betreuung dieser Patienten.

#### Renovaskuläre Hypertonie

Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere sind unter ACE-Hemmer-Therapie besonders gefährdet, einen Blutdruckabfall oder eine Niereninsuffizienz zu entwickeln. Es kann zum Verlust der Nierenfunktion kommen, wobei oft nur leichte Veränderungen des Serum-Kreatinins bestehen. Bei diesen Patienten ist die Therapie unter engmaschiger ärztlicher Überwachung mit niedrigen Dosen, vorsichtiger Dosissteigerung und unter Kontrolle der Nierenfunktion einzuleiten.

#### Nierentransplantation

Hinsichtlich der Behandlung mit Enalapril von Patienten mit frischer Nierentransplantation bestehen keine Erfahrungen. Daher wird die Behandlung mit Enalagamma HCT 10 mg /25 mg Tabletten für diese Patienten nicht empfohlen.

#### Leberversagen

Selten wurde unter ACE-Hemmer-Behandlung ein Syndrom beobachtet, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt und zu einer fulminanten hepatischen Nekrose und (manchmal) zum Tod führen kann. Der Pathomechanismus dieses Syndroms ist unklar. Patienten, die unter ACE-Hemmern einen Ikterus oder einen deutlichen Anstieg der Leberenzyme entwickeln, müssen den ACE-Hemmer absetzen und entsprechend behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4 Hydrochlorothiazid, Lebererkrankungen).

#### Neutropenie/Agranulozytose

Unter ACE-Hemmer-Therapie wurden Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne besondere Risikofaktoren tritt selten eine Neutropenie auf. Enalapril soll bei Patienten mit Kollagenosen mit Gefäßbeteiligung, unter Therapie mit Immunsuppressiva, Allopurinol, Procaïnamid oder bei Vorliegen mehrerer dieser Risikofaktoren mit äußerster Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei bestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Bei manchen dieser Patienten traten schwere Infektionen auf, die in einigen Fällen auch nicht auf intensive Antibiotika-Therapie ansprachen. Wenn Enalapril bei solchen Patienten angewendet wird, ist eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl angeraten und die Patienten sollten angewiesen werden, ihrem Arzt alle Anzeichen einer Infektion zu berichten.

#### Serumkalium/Hyperkaliämie

Anstiege der Serum-Kaliumkonzentration wurden bei manchen Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie einschließlich Enalapril beobachtet. ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Verschlechterung der Nierenfunktion, Alter über 70 Jahre, Diabetes mellitus, interkurrenten Ereignissen, insbesondere Dehydratation, akuter Herzinsuffizienz, metabolischer Azidose und bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), oder Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Werte führen können (z. B. Heparin, Trimethoprim oder Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol, und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker), zu einer Hyperkaliämie kommen. Die Anwendung von Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltiger Salzsubstitution kann, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, zu einem signifikanten Anstieg der Kaliumkonzentration im Serum führen. Hyperkaliämie kann zu ernsthaften, teilweise tödlichen Arrhythmien führen. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Enalapril und eines der oben genannten Mittel angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Überwachung des Serumkaliums und der Nierenfunktion erfol-

gen. (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid, Hyperkaliämie; Hydrochlorothiazid, Metabolische und endokrine Effekte).

#### Hypoglykämie

Diabetische Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden und eine Therapie mit einem ACE-Hemmer beginnen, sollten angewiesen werden, insbesondere im ersten Monat einer Kombinationsbehandlung engmaschige Blutzuckerkontrollen durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4 Hydrochlorothiazid, Metabolische und endokrine Effekte; und Abschnitt 4.5).

#### Überempfindlichkeit/Angioödem

Bei Patienten die mit ACE-Hemmern, einschließlich Enalapril, behandelt wurden, wurde über Angioödem des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Zunge, der Glottis und/oder des Kehlkopfs berichtet. Diese können jederzeit während der Behandlung auftreten.

In solchen Fällen sollten Enalagamma HCT 10 mg /25 mg Tabletten sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung und Überwachung eingeleitet werden, um die vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung der Patienten zu gewährleisten. In Fällen, in denen die Schwellung auf Gesicht und Lippen begrenzt war, bildet sich die Symptomatik meist ohne Behandlung wieder zurück. Antihistaminika waren jedoch hilfreich bei der Linderung der Symptome.

Auch bei den Patienten, bei denen nur die Zunge, ohne Atemnot, angeschwollen ist, ist unter Umständen eine längere Beobachtung notwendig, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden möglicherweise nicht ausreichend wirksam ist.

Angioödem in Verbindung mit Kehlkopfödemen können lebensbedrohlich sein. Sehr selten wurde über lebensbedrohliche Zustände bedingt durch Angioödem in Zusammenhang mit Kehlkopfödemen oder Zungenödemen berichtet. Bei Patienten, bei denen die Zunge, die Glottis oder der Kehlkopf beteiligt sind, ist das Auftreten einer Atemwegsobstruktion wahrscheinlich, insbesondere bei Patienten mit einer Operation im Bereich der Atemwege in der Vorgeschichte.

Wenn die Zunge, die Glottis oder der Kehlkopf beteiligt sind, und eine Atemwegsobstruktion wahrscheinlich ist, ist sofort eine Notfalltherapie einzuleiten, beispielsweise bestehend aus einer sofortigen subkutanen Gabe einer Adrenalinlösung 1:1.000 (0,3 ml–0,5 ml) und/oder dem Freihalten der Luftwege.

Im Vergleich mit Patienten weißer Hautfarbe wurde bei Patienten schwarzer Hautfarbe eine höhere Inzidenz von Angioödem unter ACE-Hemmern berichtet. Patienten mit schwarzer Hautfarbe scheinen jedoch generell ein erhöhtes Risiko von Angioödem aufzuweisen.

Patienten mit anamnestisch bekanntem, nicht durch einen ACE-Hemmer ausgelöstem Angioödem, können besonders gefährdet sein, ein Angioödem zu entwickeln, wenn sie einen ACE-Hemmer erhalten (siehe auch Abschnitt 4.3).



Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid begonnen werden. Eine Behandlung mit Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

#### Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte

Selten kam es während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen können vermieden werden, indem man die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Desensibilisierung zeitweise unterbricht.

#### Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese

Selten kam es während einer Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Apherese mit Dextranultrafiltrat und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen können vermieden werden, indem man die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese zeitweise unterbricht.

#### Hämodialyse-Patienten

Enalapril ist nicht für die Behandlung von Patienten mit dialysepflichtigem Nierenversagen angezeigt. Bei Anwendung von High-Flux-Membranen (z. B. AN 69®) im Rahmen einer Dialyse und gleichzeitiger Behandlung mit einem ACE-Hemmer wurde über anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Bei diesen Patienten ist daher entweder eine andere Dialysemembran oder ein Antihypertensivum einer anderen Substanzklasse zu verwenden.

#### Husten

Im Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Typischerweise besteht kein Auswurf, der Husten ist hartnäckig und klingt nach Absetzen der Therapie ab. Ein durch ACE-Hemmer induzierter Husten sollte auch bei der Differentialdiagnose des Hustens in Betracht gezogen werden.

#### Operation /Anästhesie

Enalapril hemmt die Bildung von Angiotensin II und daher ist bei Patienten, die einer größeren Operation unterzogen werden oder eine Anästhesie mit Substanzen, die den Blutdruck senken, erhalten, die Möglichkeit einer kompensatorischen Reninsekretion

gehemmt. Sollte es aufgrund dieses Mechanismus zu einer Hypotonie kommen, kann sie durch Volumensubstitution korrigiert werden.

#### Ethnische Unterschiede

Wie andere ACE-Hemmer senkt Enalapril offenbar bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe den Blutdruck weniger stark als bei Menschen mit nicht schwarzer Hautfarbe, vermutlich weil bei der schwarzen Bevölkerung mit Hypertonie häufig ein niedriger Plasma-Renin-Spiegel vorliegt.

#### Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

#### Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

#### **Hydrochlorothiazid**

##### Nierenfunktionsstörung

Thiazide sind möglicherweise bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht als Diuretika geeignet.

Ab einer Kreatininclearance von 30 ml/min oder niedriger (d. h. bei mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz) sind sie unwirksam (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4 Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörung; Enalaprilmaleat, Nierenfunktionsstörung).

##### Lebererkrankungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortschreitender Lebererkrankung sollten Thiazide mit Vorsicht eingesetzt werden, da bei Patienten mit Lebererkrankungen geringfügige Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt ein hepatisches Koma auslösen können. (siehe

Abschnitt 4.4 Enalaprilmaleat, Lebersversagen).

#### Metabolische und endokrine Effekte

Thiazidtherapie kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Bei Diabetikern ist möglicherweise eine Dosisanpassung von Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Substanzen erforderlich (siehe Abschnitt 4.4 Enalaprilmaleat, Hypoglykämie).

Ein Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridspiegel wurde mit der Thiaziddiuretika-Therapie in Zusammenhang gebracht. Jedoch wurden bei einer Dosis von 12,5 mg Hydrochlorothiazid geringe oder gar keine Effekte beobachtet. Des Weiteren wurden in klinischen Studien mit 6 mg Hydrochlorothiazid keine klinisch relevanten Wirkungen auf Glucose, Cholesterin, Triglyceride, Natrium, Magnesium oder Kalium beobachtet.

Eine Thiazidtherapie wurde bei bestimmten Patienten mit der Entwicklung einer Hyperurikämie und/oder Gicht in Verbindung gebracht. Dieser hyperurikämische Effekt scheint dosisabhängig zu sein und ist bei einer Dosis von 6 mg Hydrochlorothiazid klinisch nicht signifikant. Zusätzlich kann Enalapril die Harnsäureausscheidung im Urin erhöhen und so den durch Hydrochlorothiazid bedingten hyperurikämischen Effekt abschwächen.

Wie bei jedem Patienten unter Diuretikatherapie sollte regelmäßig in angemessenen Abständen eine Bestimmung der Serum-elektrolyte durchgeführt werden.

Thiazide einschließlich Hydrochlorothiazid können Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) verursachen. Warnhinweise für Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt sind Xerostomie, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen.

Zwar kann bei Anwendung von Thiaziddiuretika eine Hypokaliämie auftreten, jedoch kann die gleichzeitige Therapie mit Enalapril eine Diuretika-induzierte Hypokaliämie verringern. Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten mit gesteigerter Diurese, bei Patienten ohne ausreichende orale Elektrolytaufnahme und bei Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5).

Hyponatriämie kann bei ödematösen Patienten bei heißem Wetter auftreten. Ein Chloridmangel ist im Allgemeinen mild und nicht behandlungsbedürftig.

#### Natriämie

Die Natriumkonzentrationen müssen vor Therapiebeginn und anschließend in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Alle Diuretika können zu einer Hyponatriämie mit eventuell schwerwiegenden Konsequenzen führen. Da ein Abfall der Serum-Natriumwerte anfangs asymptomatisch sein kann, ist eine regelmäßige Kontrolle erforderlich. In Risikopopulationen wie z. B. bei älteren, mangelernährten oder zirrhotischen Patienten



ten muss die Kontrolle häufiger stattfinden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

#### Kaliämie

Kaliumverlust und Hypokaliämie sind die Hauptrisiken von Thiaziden und verwandten Diuretika. Eine Hypokaliämie (< 3,5 mmol/l) muss in bestimmten Risikopopulationen vermieden werden. Dies sind z. B. ältere und/oder mangelernährte Patienten, besonders wenn sie eine Kombinationstherapie erhalten, zirrhotische Patienten mit Ödemen und Aszites, Koronarpatienten und Herzinsuffizienzpatienten. In diesen Fällen erhöht eine Hypokaliämie die Kardiotoxizität von Digitalisglykosiden und das Arrhythmierisiko.

Bei Patienten mit verlängerter QT-Zeit, erblich oder Substanz-induziert, erhöht eine Hypokaliämie das Risiko schwerer Arrhythmien, vor allem potenziell letaler Torsade-de-pointes-Tachykardien, besonders bei Patienten mit Bradykardie.

Die Kaliumkonzentrationen müssen ab der ersten Behandlungswoche regelmäßig kontrolliert werden.

#### Kalzämie

Thiazide können die Kalziumausscheidung im Urin verringern und eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumkalziums ohne bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels verursachen. Eine deutliche Hyperkalzämie kann ein Anzeichen für einen latenten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor einer Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion abgesetzt werden.

#### Magnesium-Plasmaspiegel

Es hat sich gezeigt, dass Thiazide die Magnesiumausscheidung im Urin erhöhen. Dies kann zu einer Hypomagnesiämie führen.

#### Doping

Die Anwendung von Hydrochlorothiazid kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung des Arzneimittels Enalagamma HCT 10 mg /25 mg Tabletten zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

#### Überempfindlichkeit

Bei mit Thiaziden behandelten Patienten können Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten mit oder ohne Allergien oder Bronchialasthma in der Anamnese auftreten. Eine Verstärkung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses wurde bei Anwendung von Thiaziden berichtet.

#### Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, akuter transients Myopie und zu einem akuten Engwinkelglaukom führen kann. Symptome wie eine akut einsetzende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen können typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen.

Als Erstmaßnahme sollte Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abgesetzt werden. Umgehende medizinische oder operative Behandlungen müssen bei länger anhalten-

dem erhöhten Augeninnendruck in Betracht gezogen werden. Risikofaktoren, die die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms begünstigen könnten, schließen eine Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillin in der Krankengeschichte ein.

#### Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von Hydrochlorothiazid könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die Hydrochlorothiazid einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von Hydrochlorothiazid überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollten Enalagamma HCT 10 mg / 25 mg Tabletten abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

#### **Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels wurde bei Kindern in kontrollierten Studien nicht nachgewiesen.

#### **Lactose**

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### **Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### **Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid**

##### Andere Antihypertensiva

Durch die gleichzeitige Anwendung dieser Mittel kann die blutdrucksenkende Wirkung von Enalapril und Hydrochlorothiazid verstärkt werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Nitroglyzerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter senken.

##### Lithium

Während der gemeinsamen Gabe von Lithium und ACE-Hemmern wurden reversible Erhöhungen der Lithiumkonzentrationen im Serum sowie Lithiumtoxizität berichtet. Die gleichzeitige Gabe von Thiaziddiuretika kann zu einer weiteren Erhöhung der Lithiumspiegel und des Risikos einer Lithiumtoxizität durch ACE-Hemmer führen.

Die Kombination von Enalagamma HCT 10 mg /25 mg Tabletten mit Lithium wird nicht empfohlen. Falls sich die Kombination als notwendig erweist, sollten die Lithiumspiegel im Serum sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

##### Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Inhibitoren

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Inhibitoren (COX-2-Inhibitoren), können die Wirkung von Diuretika und anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln verringern. Daher kann die antihypertensive Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, ACE-Hemmern oder Diuretika durch NSAR, einschließlich selektiver COX-2-Inhibitoren, abgeschwächt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR (einschließlich COX-2-Inhibitoren) und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder ACE-Hemmern haben eine additive Wirkung auf den Anstieg der Kaliumwerte im Serum und können zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Wirkungen sind in der Regel reversibel. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. ältere Patienten oder Patienten mit Volumenmangel, eingeschlossen Patienten unter Diuretika-Therapie) kann selten ein akutes Nierenversagen auftreten. Daher sollte die Kombination mit Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht werden.

##### **Enalaprilmaleat**

##### Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

ACE-Hemmer mildern den durch Diuretika induzierten Kaliumverlust. Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Enalapril behandelt werden, eine Hypokaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzerergänzungsmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn



Enalapril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Enalapril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung aufgrund einer nachgewiesenen Hypokaliämie angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht und unter häufiger Überprüfung des Serumkaliums erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

#### Heparin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

#### Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

Eine Behandlung mit hoch dosierten Diuretika kann bei Behandlungsbeginn mit Enalapril zu einem Volumenmangel und der Gefahr eines Blutdruckabfalls führen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Die blutdrucksenkende Wirkung kann durch das Absetzen des Diuretikums, einen Ausgleich des Volumenmangels oder Gabe von Salz oder durch Einleitung der Therapie mit einer niedrigen Dosis von Enalapril vermindert werden.

#### Duale Blockade des Renin- Angiotensin- Aldosteron-Systems (RAAS)

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

#### Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/ Anästhetika/Narkotika

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Narkosemittel, trizyklischer Antidepressiva und Antipsychotika mit ACE-Hemmern kann zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Gold

Nitritoide Reaktionen (mit Symptomen einschließlich Flush im Gesicht, Übelkeit, Er-

brechen und Hypotonie) wurden selten bei Patienten berichtet, die unter einer Therapie mit Goldinjektionslösungen (z. B. Natrium-aurothiomalat) gleichzeitig ACE-Hemmer einschließlich Enalapril erhielten.

#### Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung der ACE-Hemmer abschwächen.

#### Antidiabetika

Epidemiologische Studien weisen auf eine mögliche Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale Antidiabetika) hin, sodass das Risiko einer Hypoglykämie besteht. Diese Fälle treten offenbar insbesondere in den ersten Wochen der kombinierten Behandlung sowie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung auf (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### Alkohol

Alkohol steigert den blutdrucksenkenden Effekt der ACE-Hemmer.

#### Acetylsalicylsäure, Thrombolytika, Betablocker

Enalapril kann ohne Bedenken gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (in zur kardiovaskulären Prophylaxe geeigneten Dosierungen), Thrombolytika und Betablockern angewendet werden.

#### **Hydrochlorothiazid**

##### Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

Thiazide können das Ansprechen gegenüber Tubocurarin erhöhen.

##### Alkohol, Barbiturate, Narkotika, Antidepressiva oder Opioid-Analgetika

Eine Verstärkung der orthostatischen Hypotonie kann auftreten.

##### Antidiabetika (orale Mittel und Insulin)

Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

##### Cholestyramin und Colestipol

Bei gleichzeitiger Anwendung von anionischen Austauschharzen wird die Resorption von Hydrochlorothiazid verringert. Einzeldosen von entweder Cholestyramin oder Colestipol-Harzen binden Hydrochlorothiazid und vermindern seine Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt um bis zu 85 bzw. 43 %.

##### Kortikosteroide, ACTH

Verstärkte Elektrolytverarmung, insbesondere Hypokaliämie.

##### Vasopressorische Amine (z. B. Noradrenalin)

Möglicherweise reduzierte Reaktion auf Vasopressoren; dies trifft jedoch nicht in einem solchen Ausmaß zu, dass deren Anwendung von vornherein auszuschließen ist.

##### Arzneimittel, die zur Gicht-Behandlung eingesetzt werden (z. B. Probenecid, Allopurinol)

Eine Dosisanpassung der Urikosurika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Serum-Harnsäurespiegel erhöhen kann. Eine Erhöhung der Probenecid- oder Sulfinpyrazon-Dosis kann sich als notwendig erweisen. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid kann die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Allopurinol erhöhen.

##### Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden)

Zunahme der Bioverfügbarkeit von thiazidartigen Diuretika durch eine Verringerung der Magen- und Darmmotilität und eine Verlangsamung der Magenentleerung.

##### Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat)

Thiazide können die renale Ausscheidung der Zytostatika reduzieren und deren myelodepressive Wirkung verstärken.

##### Salicylate

Bei hohen Dosierungen von Salicylaten kann Hydrochlorothiazid die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem verstärken.

##### Methyldopa

Einzelfälle von hämolytischer Anämie, die während der gleichzeitigen Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa auftraten, wurden berichtet.

##### Ciclosporin

Die gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie erhöhen und eine Gicht verschlechtern.

##### Digitalis-Glykoside

Eine Hypokaliämie kann zu einem empfindlicheren oder übersteigerten Ansprechen des Herzens auf die toxischen Wirkungen von Digitalis führen (z. B. erhöhte ventrikuläre Erregbarkeit).

##### Arzneimittel, die durch eine Störung des Serum-Kaliums beeinflusst werden

Eine regelmäßige Überwachung des Serumkaliums und EKG's wird empfohlen, wenn Enalagamma HCT 10 mg /25 mg Tabletten zusammen mit Arzneimitteln angewendet werden, die durch Störungen des Serumkaliums beeinflusst werden (z. B. Digitalis-Glykoside und Antiarrhythmika) und den nachfolgend aufgeführten Arzneimitteln, die Torsades de Pointes (ventrikuläre Tachykardie) auslösen (einschließlich einiger Antiarrhythmika), wobei Hypokaliämie ein prädisponierender Faktor für Torsades de Pointes (ventrikuläre Tachykardie) ist:

- Klasse Ia Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid, Procainamid)
- Klasse III Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid)
- Einige Antipsychotika (z. B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol).
- Andere (z. B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin intravenös, Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Terfenadin, Vincamin intravenös).

##### Kalziumsalze und Vitamin D

Thiazid-Diuretika können durch eine verminderte Ausscheidung die Serum-Kalziumspiegel erhöhen. Falls Kalziumergänzungsmittel verschrieben werden müssen, sollten die Serum- Kalzium-Spiegel überwacht und die Kalzium-Dosierung entsprechend angepasst werden.



#### Wechselwirkungen bei Labortests

Aufgrund ihrer Wirkungen auf den Kalziumstoffwechsel können Thiazide bei Untersuchungen der Nebenschilddrüsenfunktion eine Wechselwirkung eingehen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Carbamazepin

Risiko einer symptomatischen Hyponatriämie. Klinische und biologische Überwachung ist erforderlich.

#### Jodhaltige Kontrastmittel

Bei einer durch Diuretika induzierten Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko akuten Nierenversagens, insbesondere bei hohen Dosen des Jodmittels.

Die Patienten sollten vor der Behandlung rehydriert werden.

#### Amphotericin B (parenteral)

Hydrochlorothiazid kann zu einer Verstärkung der Störungen im Elektrolythaushalt, insbesondere Hypokaliämie, führen.

#### Kaliuretische Diuretika (z. B. Furosemid), Carbenoxolon oder Laxantienabusus

Hydrochlorothiazid kann einen Kalium- und/oder Magnesiumverlust verstärken.

#### Kinder und Jugendliche

Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### **Schwangerschaft**

##### ACE-Hemmer

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushaltes und Thrombozytopenien kommen.

Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen. Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

#### **Stillzeit**

##### Enalapril

Einige wenige pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen von Enalagamma HCT 10 mg /25 mg Tabletten in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von Enalagamma HCT 10 mg /25 mg Tabletten während des Stillens von Frühgeborenen sowie in den ersten Wochen nach der Entbindung nicht empfohlen, da ein mögliches Risiko von kardiovaskulären und renalen Effekten beim Säugling besteht und für eine Anwendung in der Stillzeit keine ausreichende klinische Erfahrung vorliegt.

Wenn die Säuglinge älter sind, kann die Anwendung von Enalagamma HCT 10 mg /25 mg Tabletten bei stillenden Müttern erwogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter als notwendig erachtet wird und der Säugling sorgfältig überwacht wird.

#### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von Enalagamma HCT 10 mg /25 mg Tabletten während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Enalagamma HCT 10 mg /25 mg Tabletten während der Stillzeit angewendet werden, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen muss beachtet werden, dass gelegentlich Schwindel oder

Müdigkeit auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

### 4.8 Nebenwirkungen

Enalagamma HCT 10 mg /25 mg Tabletten ist in der Regel gut verträglich. In klinischen Studien waren die Nebenwirkungen in der Regel mild und vorübergehend, und in den meisten Fällen war eine Unterbrechung der Therapie nicht erforderlich.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der klinischen Studie mit Enalapril/Hydrochlorothiazid berichtet wurden, waren Kopfschmerzen und Husten.

In klinischen Studien oder nach der Markteinführung wurde über die folgenden Nebenwirkungen unter Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid, Enalapril allein oder Hydrochlorothiazid allein berichtet:

Bei der Bewertung der Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	(≥ 1/10)
Häufig:	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich:	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten:	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten:	(< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 7

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs:

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Webseite: <http://www.bfarm.de>  
anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Zur Behandlung einer Überdosierung mit Enalagamma HCT 10 mg /25 mg Tabletten liegen keine spezifischen Informationen vor.

Symptome einer Überdosierung sind stark erniedrigter Blutdruck, Schock, Stupor, Bradykardie, Elektrolytstörungen und Nierenversagen. Die Therapie erfolgt symptomatisch und unterstützend. Die Behandlung mit



Tabelle 1: Unerwünschte Nebenwirkungen von Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				Sialadenitis		
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>						Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			Anämie (einschließlich aplastischer und hämolytischer Anämie)	Neutropenie, Abnahmen von Hämoglobin und Hämatokrit, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarkdepression, Leukopenie, Panzytopenie, Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankheiten		
<b>Endokrine Erkrankungen</b>						Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Hypokaliämie, Erhöhung der Cholesterin- und Triglyzerid-Werte, Hyperurikämie	Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypomagnesiämie, Gicht	Anstieg des Blutzuckerspiegels	Hyperkalzämie (siehe Abschnitt 4.4)	
<b>Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen</b>		Kopfschmerzen, Depression, Synkope, Geschmacksstörungen	Verwirrheitszustände, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Parästhesien, Vertigo, Libidoverlust, Unruhe	verändertes Träumen, Schlafstörungen, Parese (aufgrund einer Hypokaliämie)		
<b>Augenerkrankungen</b>	verschommenes Sehen		Xanthopsie			Aderhauterguss, akute Myopie und akutes Engwinkelglaukom
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			Tinnitus			
<b>Herz- und Gefäß-erkrankungen</b>	Schwindel	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie	Flush, Palpitationen, Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärer Insult*, vermutlich infolge eines übermäßigen Blutdruckabfalls bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	Raynaud-Syndrom		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Husten	Dyspnoe	Rhinorrhö, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma	Lungeninfiltrate, Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem), Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie	akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)	



Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit	Diarrhö, Bauchschmerzen	Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Anorexie, Reizmagen, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus, Flatulenz	Stomatitis/aphthöse Ulzerationen, Glossitis	intestinales Angioödem	
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				Leberversagen, hepatische Nekrose (auch letal), Hepatitis (hepatozellulär oder cholestatisch), Gelbsucht, Cholezystitis (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Cholelithiasis)		
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		Ausschlag (Exanthem); Überempfindlichkeit/Angioödem: Angioödem mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.4)	Diaphoresis, Pruritus, Urtikaria, Alopezie, Photosensibilisierung	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Purpura, kutaner Lupus erythematosus, Erythrodermie, Pemphigus		Es wurde über einen Symptomenkomplex berichtet, der mit einigen oder allen der folgenden Symptome einhergehen kann: Fieber, Serositis, Vaskulitis, Myalgie/Myositis, Arthralgien/Arthritis, positive ANA-Titer, erhöhte BSG, Eosinophilie und Leukozytose. Hautausschlag, Photosensibilität oder andere dermatologische Manifestationen können auftreten.
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		Muskelkrämpfe	Arthralgie			
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			Nierenfunktionsstörung, Nierenversagen, Proteinurie	Oligurie, interstielle Nephritis		
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>			Impotenz	Gynäkomastie		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Asthenie	Schmerzen im Brustkorb, Müdigkeit	Unwohlsein, Fieber			
<b>Untersuchungen</b>		Hyperkaliämie, Anstieg des Serumkreatinins	Anstieg des Serum-Harnstoffs, Hyponatriämie	Anstieg der Leberenzyme, Anstieg des Serumbilirubins		

\* Die Inzidenzraten waren vergleichbar mit denen in den Placebo- und aktiven Kontrollgruppen in den klinischen Studien.





Enalagamma HCT 10 mg /25 mg Tabletten ist abbrechen und der Patient engmaschig zu überwachen. Als Maßnahmen werden vorgeschlagen: induziertes Erbrechen, Verabreichung von Aktivkohle und Laxantien bei erst kurz zurückliegender Einnahme sowie Korrektur einer Dehydratation, Elektrolytgleichung und Hypotonie mittels etablierter Verfahren.

### Enalaprimaleat

Zur Überdosierung beim Menschen sind nur begrenzte Daten verfügbar.

#### Symptome

Die wichtigsten Anzeichen einer Überdosierung, über die bis heute berichtet wurde, sind ein deutlicher Blutdruckabfall, der etwa 6 Stunden nach Einnahme der Tabletten zugleich mit der Blockade des Renin-Angiotensin-Systems einsetzt, und Stupor.

Mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern verbundene Symptome können u. a. sein: Kreislaufchock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angst und Husten. Nach der Einnahme von 300 mg bzw. 440 mg Enalaprimaleat wurden Enalaprilatkonzentrationen im Serum beobachtet, die 100- bzw. 200-mal höher als die normalerweise nach therapeutischen Dosen erreichten Konzentrationen lagen.

Die empfohlene Therapie einer Überdosierung besteht in einer intravenösen Infusion von isotonischer Kochsalzlösung. Im Fall einer Hypotonie ist der Patient in Schocklagerung zu verbringen. Falls verfügbar, kann auch eine Therapie mit einer Angiotensin-II-Infusion und/oder einer intravenösen Katecholamin-Infusion in Betracht gezogen werden. Liegt die Einnahme erst kurze Zeit zurück, sind Maßnahmen zur Elimination von Enalaprimaleat zu treffen (z. B. Erbrechen, Magenspülung, Anwendung von Adsorbentien oder Natriumsulfat). Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei therapierefraktärer Bradykardie ist ein Schrittmacher indiziert. Die Vitalzeichen, Elektrolyt- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum sind kontinuierlich zu überwachen.

### Hydrochlorothiazid

Die am häufigsten beobachteten Anzeichen und Symptome werden verursacht durch einen Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydrierung infolge übermäßiger Diurese.

Eine Überdosierung von Thiaziden kann, zusätzlich zur erwarteten Diurese, Lethargie in unterschiedlichen Schweregraden hervorrufen, die sich innerhalb weniger Stunden zu einem Koma entwickeln kann. Die Depression von Atmung und kardiovaskulärer Funktion ist dabei minimal, und Anzeichen für Veränderungen der Serumelektrolyte oder eine Dehydratation fehlen. Der Mechanismus der Thiazid-induzierten ZNS-Depression ist unbekannt.

Über gastrointestinale Störungen sowie ein Anstieg des Blut-Harnstoff-Stickstoffs (BUN) wurde berichtet. Es können Veränderungen der Serumelektrolyte auftreten, besonders bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung.

Klinisch können auftreten: Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Krämpfe, Schwindel, Schläfrigkeit, Verwirrheitszustände, Polyurie oder Oligurie bis hin zur Anurie (infolge von Hypovolämie).

Falls gleichzeitig auch Digitalis eingenommen wurde, können Herzrhythmusstörungen durch die Hypokaliämie verstärkt werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; ACE-Hemmer und Diuretika

ATC-Code: C09BA02

#### Wirkmechanismus

##### Enalaprimaleat

Enalaprimaleat ist das Maleinsäuresalz von Enalapril, einem Derivat von zwei Aminosäuren, L- Alanin und L-Prolin. Das Angiotensin-konvertierende-Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-Dipeptidase, die die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasostrukturischen Substanz Angiotensin II katalysiert. Nach der Resorption wird Enalapril zu dem ACE-Hemmstoff Enalaprilat hydrolysiert. Die Hemmung des ACE hat eine Abnahme der Plasmakonzentration von Angiotensin II zur Folge. Dadurch nimmt die Reninaktivität im Plasma zu (durch Fortfall der negativen Rückkoppelung auf die Reninfreisetzung), die Aldosteronsekretion nimmt ab.

ACE ist identisch mit Kininase II. Entsprechend kann Enalapril auch den Abbau von Bradykinin, einem stark gefäßerweiternden Peptid, blockieren. Welche Rolle dieser Mechanismus für die therapeutischen Wirkungen von Enalapril spielt, muss noch aufgeklärt werden.

##### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum, dass durch Hemmung der tubulären Rückresorption von Natrium im distalen Nephron wasser- und blutdrucksenkend wirkt. Hydrochlorothiazid steigert die Ausscheidung von Natrium und Chlorid im Harn und, in geringerem Maß, die Ausscheidung von Kalium und Magnesium. Dadurch wird die Diurese verstärkt und der Blutdruck gesenkt.

### Pharmakodynamische Wirkungen

##### Enalaprimaleat

Man nimmt an, dass die blutdrucksenkende Wirkung von Enalapril hauptsächlich durch eine Unterdrückung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems stattfindet; dennoch wirkt Enalapril auch bei Patienten mit Niedrig-Renin-Hypertonie.

Die Verabreichung von Enalapril an Patienten mit Bluthochdruck bewirkt eine Blutdrucksenkung sowohl im Liegen als auch im Stehen, und zwar ohne deutlichen Anstieg der Herzfrequenz.

Eine symptomatische orthostatische Hypotonie ist selten. Bei manchen Patienten kann es einige Wochen dauern, bis die Behandlung zu einer optimalen Blutdrucksenkung führt. Ein plötzliches Absetzen von Enalapril

ging nicht mit einem schnellen Blutdruckanstieg einher.

Die Hemmung der ACE-Aktivität wird in der Regel 2 bis 4 Stunden nach oraler Gabe einer Einzeldosis Enalapril wirksam. Die blutdrucksenkende Wirkung setzte normalerweise nach einer Stunde ein; die maximale Blutdrucksenkung wurde 4 bis 6 Stunden nach der Verabreichung erreicht. Die Wirkdauer ist dosisabhängig. Jedoch hat sich gezeigt, dass die blutdrucksenkenden und hämodynamischen Wirkungen bei empfohlenen Dosierungen mindestens 24 Stunden bestehen bleiben.

In hämodynamischen Studien mit Patienten mit essenzieller Hypertonie war die Blutdrucksenkung begleitet von einer Abnahme des peripheren arteriellen Widerstands, einem Anstieg des Herzminutenvolumens und wenig oder keiner Veränderung der Herzfrequenz. Nach der Verabreichung von Enalapril kam es zu einer verstärkten Nierenperfusion; die glomeruläre Filtrationsrate war unverändert. Es gab keine Anzeichen einer Natrium- oder Wasserretention. Bei Patienten, die vor der Therapie eine niedrige glomeruläre Filtrationsrate hatten, stieg diese jedoch normalerweise an.

Bei Diabetikern und Nichtdiabetikern mit Niereninsuffizienz beobachtete man in klinischen Kurzzeitstudien nach Verabreichung von Enalapril einen Rückgang der Proteinurie und der Ausscheidung von IgG und Gesamtprotein im Harn.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Enalapril mit Thiaziddiuretika sind die blutdrucksenkenden Wirkungen mindestens additiv. Enalapril kann die Entwicklung einer Thiazid-induzierten Hypokaliämie verringern oder verhindern.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenerschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde.

Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.



In der „ALTIITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

#### Hydrochlorothiazid

Die diuretische Wirkung setzt etwa nach 2 Stunden ein, erreicht ihr Maximum nach 4 Stunden und bleibt über 6 bis 12 Stunden erhalten.

Oberhalb einer bestimmten Dosis erreichen Thiaziddiuretika hinsichtlich der therapeutischen Wirkung ein Plateau, während unerwünschte Reaktionen weiter zunehmen. Wenn die Behandlung keine Wirkung zeigt, ist eine Dosissteigerung über die empfohlenen Dosen hinaus nicht sinnvoll, oft nehmen dadurch unerwünschte Reaktionen zu.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung ( $\geq 50.000$  mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23–1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68–4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber Hydrochlorothiazid: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7–2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition ( $\sim 25.000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0–4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ( $\sim 100.000$  mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7–10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

#### Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid

In klinischen Studien senkte die gleichzeitige Gabe von Enalapril und Hydrochlorothiazid den Blutdruck stärker als jede der beiden Substanzen allein.

Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiaziddiuretikum erzeugt einen Synergieeffekt und verringert das Risiko einer

durch das Diuretikum allein hervorgerufenen Hypokaliämie.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die gleichzeitige Gabe von Enalapril und Hydrochlorothiazid in unterschiedlichen Dosierungen hat wenig oder keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit der beiden Substanzen.

### **Enalaprilmaleat**

#### Resorption

Nach oraler Gabe wird Enalapril rasch resorbiert, maximale Serumkonzentrationen werden innerhalb einer Stunde erreicht. Auf Grundlage der Wiederfindungsrate im Harn beträgt die Resorption von Enalapril aus dem oral verabreichten Enalaprilmaleat etwa 60 %. Die Resorption von oralem Enalapril wird durch die Anwesenheit von Nahrung im Gastrointestinaltrakt nicht beeinflusst.

#### Verteilung

Nach der Resorption wird oral verabreichtes Enalapril schnell und umfassend zu Enalaprilat, einem wirksamen Hemmstoff des Angiotensin-konvertierenden Enzyms, hydrolysiert. Maximale Serumkonzentrationen von Enalaprilat werden 3 bis 4 Stunden nach einer oralen Gabe von Enalaprilmaleat erreicht. Die effektive Halbwertszeit für eine Kumulation von Enalapril nach mehrmaliger Gabe von Enalaprilat wurde nach 4-tägiger Behandlung erreicht.

Bei allen therapeutisch relevanten Konzentrationen ist die Bindung von Enalapril an menschliche Plasmaproteine nicht höher als 60 %.

#### Stillzeit

Nach oraler Verabreichung von Einzeldosen zu 20 mg bei fünf Frauen postpartum betrug der Spitzenwert der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch nach vier bis sechs Stunden im Durchschnitt 1,7  $\mu\text{g/L}$  (Bereich 0,54 bis 5,9  $\mu\text{g/L}$ ). Auch zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb von 24 Stunden betragen im Durchschnitt die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalapril 1,7  $\mu\text{g/L}$  (Bereich 1,2 bis 2,3  $\mu\text{g/L}$ ). Ausgehend von diesen Daten ist die maximale Menge Enalapril bei einem ausschließlich gestillten Säugling auf etwa 0,16 % der verabreichten mütterlichen Dosis zu schätzen.

Bei einer Frau, die täglich 11 Monate lang 10 mg Enalapril oral einnahm, betragen die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch vier Stunden nach Einnahme 2  $\mu\text{g/L}$  Enalapril und etwa neun Stunden nach Einnahme 0,75  $\mu\text{g/L}$ . Im Verlaufe von 24 Stunden in der Milch gemessene Gesamtmenge von Enalapril und Enalaprilat betrug 1,44  $\mu\text{g/L}$  bzw. 0,63  $\mu\text{g/L}$ .

Vier Stunden nach einer Einzeldosis von 5 mg Enalapril bei einer Mutter und 10 mg bei zwei Müttern konnten keine Enalaprilat-Mengen in der Milch nachgewiesen werden ( $< 0,2$   $\mu\text{g/L}$ ).

#### Biotransformation

Abgesehen von der Umwandlung zu Enalaprilat gibt es keine Anzeichen eines bedeutenden Metabolismus von Enalapril.

#### Elimination

Enalaprilat wird überwiegend über die Niere ausgeschieden. Hauptbestandteile im Harn sind Enalaprilat, das etwa 40 % der Dosis repräsentiert, und unverändertes Enalapril (etwa 20 %).

#### Nierenfunktionsstörung

Die Enalapril- und Enalaprilatexposition ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz erhöht. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance 40–60 ml/min) war nach Verabreichung von 5 mg einmal täglich die AUC von Enalaprilat im Steady-State etwa 2-mal größer als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance  $\leq 30$  ml/min) war die AUC etwa 8-mal größer. Bei einer Niereninsuffizienz in diesem Stadium ist die effektive Halbwertszeit von Enalaprilat nach Verabreichung mehrfacher Dosen Enalaprilmaleat verlängert; das Erreichen des Steady-States ist verzögert (siehe Abschnitt 4.2, Nierenfunktionsstörung).

Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden. Die Dialyseclearance beträgt 62 ml/min.

### **Hydrochlorothiazid**

#### Resorption

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid relativ schnell resorbiert.

Die Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid variiert zwischen 60 und 80 %. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{\text{max}}$ ) liegt zwischen 1,5 und 5 Stunden, mit einem Mittelwert von etwa 4 Stunden.

#### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 40 %. Die mittlere Plasmahalbwertszeit bei nüchternen Personen wurde mit 5 bis 15 Stunden angegeben.

#### Elimination

Hydrochlorothiazid wird rasch über die Nieren eliminiert und unverändert ( $> 95$  %) im Harn ausgeschieden. Mindestens 61 % der oralen Dosis wird innerhalb 24 Stunden unverändert ausgeschieden. Bei einer eingeschränkten Nierenfunktion oder Herzinsuffizienz, wie bei älteren Patienten, ist die renale Clearance von Hydrochlorothiazid vermindert und die Eliminationshalbwertszeit verlängert. Ältere Patienten zeigen auch erhöhte Plasmaspitzenkonzentrationen.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und karzinogenem Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Entsprechend den Studien zur Reproduktionstoxizität hat Enalapril keine Auswirkungen auf die Fertilität und die Reproduktionsleistung von Ratten und wirkt nicht teratogen. In einer Studie, in der weibliche Ratten vor der Paarung und während der Gestationszeit Enalapril erhielten, kam es während der Sägeperiode zu einer erhöhten Todesrate bei den Jungtieren.



Der Stoff passiert die Plazenta und geht in die Muttermilch über.

Die Klasse der Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms wirkt nachweislich fetotoxisch (Schädigung oder Tod des Feten verursachend), wenn sie im 2. oder 3. Trimenon gegeben wird.

Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta, aber nicht die Blut-Hirn-Schranke.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke (Mais), Maisstärke, Natriumhydrogencarbonat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)  
Farbstoff: Eisen (III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 30, 50, 100 Tabletten  
Klinikpackung (gebündelt) mit 500 (5 x 100) Tabletten  
Musterpackung mit 20 Tabletten  
Bündelpackungen mit 100 (2 x 50) Tabletten  
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG  
Flugfeld-Allee 24  
71034 Böblingen  
Tel.: 07031/6204-0  
Fax: 07031/6204-31  
E-Mail: [info@woerwagpharma.com](mailto:info@woerwagpharma.com)

### Mitvertrieb

AAA-Pharma GmbH  
Flugfeld-Allee 24  
71034 Böblingen  
E-Mail: [info@aaa-pharma.de](mailto:info@aaa-pharma.de)

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

56005.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
10.05.2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.05.2011

## 10. STAND DER INFORMATION

05.2023

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt