



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enalagamma® HCT 20 mg / 12,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 20 mg Enalaprilmaleat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 259,54 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer, runde, seitlich gekerbte Tabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.

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 essentiellen Hypertonie.

Diese 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 20 mg Enalaprilmaleat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid eingestellt sind.

Diese 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 20 mg / 12,5 mg Tabletten kann als Einzeldosis einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Eine individuelle Dosititration 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 20 mg / 12,5 mg Tabletten eingestellt werden.

Nierenfunktionsstörung

Kreatininclearance > 30 ml/min:

Die Dosis von Enalapril sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatininclearance > 30 ml/min vor der Umstellung auf die fixe Kombination sorgfältig eingestellt werden.

Schleifendiuretika sind bei diesen Patienten den Thiaziden vorzuziehen. Die Dosis von Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid sollte so niedrig wie möglich gehalten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Kalium- sowie Kreatininwerte sind bei diesen Patienten regelmäßig zu überwachen, z. B. alle 2 Monate, nachdem die Patienten stabil eingestellt wurden (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 20 mg / 12,5 mg Tabletten bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

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 / Leberenzephalopathie
- Die gleichzeitige Anwendung von Enalagamma HCT 20 mg / 12,5 mg Tabletten mit Alikiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Enalapril 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 Elektrolyt-/Flüssigkeitshaushalts

Bei komplikationsloser Hypertonie werden selten symptomatische Hypotonien beobachtet. Bei hypertonen Patienten kommt es

unter der Therapie mit Enalagamma HCT 20 mg / 12,5 mg Tabletten eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z. B. aufgrund von Diuretika-Therapie, salzreicher Diät, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei solchen Patienten sollte regelmäßig in angemessenen Abständen eine Bestimmung der Serumelektrolyte durchgeführt werden.

Besondere Vorsicht sollte bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulärer Erkrankung walten, bei denen ein starker Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder zerebrovaskulären Insult führen könnte. Bei hypertonen Patienten mit Herzinsuffizienz, mit oder ohne begleitende Niereninsuffizienz, wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Insbesondere Patienten mit hochgradiger Herzinsuffizienz, die als Ausdruck des Schweregrades ihrer Erkrankung eine Therapie mit hochdosierten Schleifendiuretika, eine Hyponatriämie oder Nierenfunktionseinschränkung aufweisen, können davon betroffen sein. Bei diesen Patienten ist die Behandlung unter ärztlicher Überwachung – bevorzugt in einem 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 Kochsalzinfusion 9 mg/ml (0,9%) erhalten. Eine vorübergehende hypotone Reaktion ist keine Kontraindikation für die weitere Behandlung, die normalerweise problemlos durchgeführt werden kann, sobald sich der Blutdruck nach einer Volumensubstitution normalisiert hat. Nach der Volumensubstitution und Erreichen eines zufriedenstellenden Blutdrucks kann die Therapie entweder mit einer niedrigeren Dosis neu eingeleitet oder mit einem der beiden Komponenten als Monotherapie durchgeführt werden.

Bei einigen Patienten mit Herzinsuffizienz, die einen normalen oder niedrigen Blutdruck haben, kann eine zusätzliche systemische Blutdrucksenkung mit Enalapril auftreten. Dies ist eine erwartete Wirkung und normalerweise kein Grund, die Behandlung abzubrechen. Wenn die Hypotonie symptomatisch wird, kann eine Dosisreduktion und/oder das Absetzen des Diuretikums und/oder von Enalapril erforderlich sein.

Nierenfunktionsstörung

Enalagamma HCT 20 mg / 12,5 mg Tabletten sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz erst angewendet werden (Kreatininclearance < 80 ml/min und > 30 ml/min), nachdem die Titration von Enalapril die Notwendigkeit der in dieser Formulierung enthaltenen Dosis ergeben hat (siehe Abschnitt 4.2).

Bei einigen hypertonen Patienten ohne offensichtliche vorbestehende Nierenerkrankung ist es zu Anstiegen der Harnstoff- und Kreatininspiegel im Blut gekommen, wenn Enalapril gleichzeitig mit einem Diuretikum angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.4 Enalaprilmaleat, Nierenfunktionsstörung; Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörung). In diesem Fall sollte die Therapie mit Enalagamma HCT 20 mg / 12,5 mg Tablet-



ten abgebrochen werden. In dieser Situation sollte an die Möglichkeit einer zugrundeliegenden Nierenarterienstenose gedacht werden (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 jedoch die Entwicklung einer Hypokaliämie nicht aus. Dies ist insbesondere bei Diabetikern oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion der Fall. Die Plasmakaliumwerte müssen regelmäßig kontrolliert werden.

Lithium

Die Kombination von Lithium mit Enalapril und Diuretika wird generell 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 relevanter Ausflussbehinderung sollte ihre Anwendung vermieden werden.

Nierenfunktionsstörung

Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zugrundeliegenden 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).

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 erleiden. Es kann zum Verlust der Nierenfunktion kommen, wobei oft nur leichte Veränderungen des Serumkreatinins bestehen. Bei diesen Patienten ist die Therapie mit niedrigen Dosen unter vorsichtiger Titration, engmaschiger ärztlicher Überwachung und unter Kontrolle der Nierenfunktion einzuleiten.

Nierentransplantation

Hinsichtlich der Anwendung von Enalapril bei Patienten mit frischer Nierentransplantation bestehen keine Erfahrungen. Daher wird eine Behandlung mit Enalapril nicht empfohlen.

Hämodialysepatienten

Enalapril ist nicht für die Behandlung von Patienten mit dialysepflichtigem Nierenver-

sagen 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 Antihypertonikum einer anderen Substanzklasse in Betracht zu ziehen.

Leberinsuffizienz

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 Tode führen kann. Der zugrundeliegende Mechanismus 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 medizinisch behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4 – Hydrochlorothiazid, Lebererkrankung).

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, Procainamid oder bei Vorliegen mehrerer dieser Risikofaktoren mit äußerster Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei vorbestehender 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 Kaliumwerte im Serum 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 kaliumhaltigen Salzersatzmitteln

kann vor allem bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung zu einem erheblichen Anstieg der Kaliumspiegel im Serum führen. Eine Hyperkaliämie kann schwere, mitunter tödliche Arrhythmien herbeiführen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer enthalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid, Hyperkaliämie; Hydrochlorothiazid, Metabolische und endokrine Effekte, und Abschnitt 4.5).

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 unter Behandlung mit ACE-Hemmern, einschließlich Enalaprilmaleat, wurde über Angioödeme 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 sollte Enalagamma HCT 20 mg / 12,5 mg Tabletten sofort abgesetzt und eine geeignete 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 beschränkt war, bildete sich die Symptomatik meist ohne Behandlung wieder zurück. Antihistaminika waren jedoch hilfreich zur Linderung der Symptome. Auch bei Patienten, bei denen nur die Zungen, ohne Atemnot, angeschwollen ist, kann eine längere Beobachtung notwendig sein, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden möglicherweise nicht ausreichend wirksam ist.

Sehr selten wurde über tödliche Verläufe eines Angioödems in Zusammenhang mit Kehlkopfödemen oder Zungenödemen berichtet. Bei Patienten, bei denen die Zunge, die Glottis oder der Kehlkopf beteiligt ist, tritt wahrscheinlich eine Atemwegsobstruktion auf, insbesondere bei Patienten mit einer Operation im Bereich der Atemwege in der Vorgeschichte.

Wenn die Zunge, die Glottis oder der Kehlkopf beteiligt ist und ein Atemwegsobstruktion wahrscheinlich ist, sollte sofort eine Notfalltherapie eingeleitet werden, beispielsweise bestehend aus einer subkutanen Gabe einer Adrenalin-Lösung 1:1000 (0,3 ml bis 0,5 ml) und/oder Maßnahmen zum Freihalten der Atemwege.

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

Patienten mit einem anamnestisch bekannten, nicht durch einen ACE-Hemmer aus-



gelösten 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 Enalapril begonnen werden. Eine Behandlung mit Enalapril 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 anaphylaktischen 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 bei einer Low Density Lipoprotein (LDL)-Apherese mit Dextransulfat und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers zu lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen. Diese Reaktionen können vermieden werden, wenn man die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese zeitweise unterbricht.

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 (siehe Abschnitt 4.5).

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).

Ethnische Unterschiede

Wie andere ACE-Hemmer senkt Enalaprilmaleat offenbar bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe den Blutdruck weniger stark als bei Patienten 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 deshalb 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.

Hydrochlorothiazid

Nierenfunktionsstörung

Thiazide sind bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine geeigneten Diuretika. 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). Bei älteren Patienten muss der Wert für die Kreatinin-Clearance an Alter, Gewicht und Geschlecht angepasst werden. Hypovolämie als Folge von Diuretika-induziertem Flüssigkeits- und Natriumverlust zu Beginn der Behandlung führt zu verminderter glomerulärer Filtration. Dies kann eine Erhöhung von Blut-Harnstoff und Kreatinin verursachen. Diese vorübergehende funktionale Nierenbeeinträchtigung hat für Patienten mit normaler Nierenfunktion keine Folgen, kann aber bereits bestehende Nierenfunktionsstörungen verschlimmern.

Thiazide sollten bei Vorliegen schwerer Nierenerkrankungen mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung können Thiazide eine Azotämie auslösen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können kumulative Effekte durch

das Arzneimittel entstehen. Bei einer Niereninsuffizienz im fortgeschrittenen Stadium, charakterisiert durch ein Ansteigen des Gesamtstickstoffgehalts im Blut ohne Eiweißstickstoff, muss ein Weiterführen der Behandlung kritisch überdacht werden. Das Absetzen der Diuretikatherapie sollte in Erwägung gezogen werden.

Lebererkrankung

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortschreitender Lebererkrankung sollten Thiazide mit Vorsicht eingesetzt werden, da bei diesen Patienten geringfügige Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt ein hepatisches Koma auslösen können (siehe Abschnitt 4.4, Enalaprilmaleat, Leberinsuffizienz). In diesem Fall muss die diuretische Therapie sofort abgesetzt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Enalamma HCT 20 mg / 12,5 mg Tabletten und Sultoprid wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Metabolische und endokrine Effekte

Thiazide können die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Möglicherweise ist eine Dosisanpassung von Antidiabetika einschließlich Insulin erforderlich (siehe Abschnitt 4.4, Enalaprilmaleat, Hypoglykämie).

Eine Therapie mit Thiaziddiuretika kann mit einem Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridspiegel verbunden sein; jedoch wurden unter einer Dosis von 12,5 mg Hydrochlorothiazid nur minimale bzw. gar keine Wirkungen berichtet. Außerdem wurden in klinischen Studien mit 6 mg Hydrochlorothiazid keine klinisch signifikanten Wirkungen auf Glucose, Cholesterin, Triglyceride, Natrium, Magnesium oder Kalium berichtet.

Die durch Thiazide verursachte Salz- und Volumenverminderung verringert die Harnsäureausscheidung im Urin. Bei manchen Patienten kann unter Thiazidtherapie eine Hyperurikämie auftreten und/oder es kann sich Gicht entwickeln. Diese hyperurikämische Wirkung scheint dosisabhängig zu sein und ist bei einer Dosis von 6 mg Hydrochlorothiazid klinisch nicht signifikant. Zusätzlich kann Enalapril die Ausscheidung von Harnsäure im Urin steigern und so die hyperurikämische Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Wie bei allen Patienten unter einer diuretischen Therapie sollten in geeigneten Abständen regelmäßig die Serumelektrolyte bestimmt werden.

Thiazide (einschließlich Hydrochlorothiazid) können Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts verursachen (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose). Warnsignale einer Störung des Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalts sind Xerostomie, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen.

Obwohl es während einer Behandlung mit Thiaziddiuretika zu Hypokaliämie kommen kann, dürfte die gleichzeitiger Anwendung von Enalapril die diuretikainduzierte Hypokaliämie vermindern. Das Risiko einer Hypo-



kaliämie ist am höchsten bei Patienten mit Leberzirrhose, Patienten, die eine beschleunigte Diurese durchmachen, Patienten mit unzureichender oraler Aufnahme von Elektrolyten sowie Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Kortikosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5).

Bei heißem Wetter kann es bei Patienten mit Ödemen zu einer Hyponatriämie kommen. Der Chloridmangel ist normalerweise nur leicht ausgeprägt und in der Regel nicht behandlungsbedürftig.

Natriämie

Die Natriumspiegel müssen vor Beginn der Therapie und danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Alle Diuretika können eine Hyponatriämie mit möglicherweise schwerwiegenden Folgen verursachen. Falls eine Abnahme des Natriumspiegels im Blut zunächst symptomfrei ist, ist eine regelmäßige Kontrolle unerlässlich. Diese muss bei Risikopatienten, wie z. B. bei älteren, unterernährten und zirrhotischen Patienten häufiger durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Kaliämie

Kaliumverlust und Hypokaliämie sind die Hauptrisiken, die mit Thiaziden und ähnlichen Diuretika in Verbindung gebracht werden. Eine Hypokaliämie (< 3,5 mmol/l) muss bei bestimmten Risikopatienten, wie z. B. bei älteren und/oder unterernährten Patienten, insbesondere wenn sie eine Kombinationstherapie erhalten, zirrhotischen Patienten mit Ödemen und Aszites, Koronarpatienten und Herzinsuffizienz-Patienten vermieden werden. In diesen Fällen erhöht eine Hypokaliämie die Kardiotoxizität von Digitalis-Glykosiden und die Gefahr von Arrhythmien. Bei Patienten mit einem verlängerten QT-Intervall, egal ob angeboren oder arzneimittelinduziert, erhöht eine Hypokaliämie das Risiko einer schweren Arrhythmie, insbesondere einer lebensbedrohlichen Torsade de pointes, vor allem bei Patienten mit Bradykardie.

Die Kaliumspiegel müssen ab der ersten Behandlungswoche regelmäßig kontrolliert werden.

Thiazide können eine verminderte Kaliumausscheidung im Urin und dadurch eine intermittierende und leichte Erhöhung der Kaliumspiegel im Serum herbeiführen, ohne dass Störungen des Kalium-Stoffwechsels bekannt sind. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann auch ein Hinweis auf einen latenten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion abgesetzt werden.

Thiazide können erwiesenermaßen die Ausscheidung von Magnesium im Urin erhöhen, wodurch es zu Hypomagnesiämie kommen kann.

Doping

Die Anwendung von Hydrochlorothiazid kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung des Arzneimittels Enalagamma HCT 20 mg / 12,5 mg Tabletten zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Überempfindlichkeit

Unter Behandlung mit Thiaziden kann es bei den Patienten, mit als auch ohne Allergien oder Bronchialasthma in der Vorgeschichte, zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen. Während der Anwendung von Thiaziden wurde über eine Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses 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 transienter Myopie und 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 anhaltendem 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 Atemwegtoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegtoxizität, 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 sollte Enalagamma HCT 20 mg / 12,5 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.

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 Antihypertonika

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 Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter senken.

Lithium

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

Die Kombination von Enalagamma HCT 20 mg / 12,5 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 Antiphlogistika einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Inhibitoren

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Inhibitoren können die blutdrucksenkende Wirkung von Diuretika und anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln vermindern. Deswegen kann die blutdrucksenkende 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-Hemmer 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, darunter Patienten unter Diuretika-Therapie) kann selten ein akutes Nierenversagen auftreten.

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 Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Eplerenon, Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzerergänzungsmittel können zu einem signifikanten Anstieg der Kaliumwerte im Serum 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 eine gleichzeitige Anwendung aufgrund einer gesicherten Hypokaliämie angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht und unter häufiger Überprüfung der Kaliumwerte im Serum 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 vorangegangene 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, Erhöhung des Volumens oder der Salzaufnahme oder durch das Einleiten der Therapie mit einer niedrigen Enalapril-Dosis vermindert werden.

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika

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

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern 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 Ri-

siko einer Hypoglykämie besteht. Diese Fälle treten offenbar insbesondere in den ersten Wochen der kombinierten Behandlung sowie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung auf (siehe Abschnitt 4.8).

Alkohol

Alkohol steigert den blutdrucksenkenden Effekt von ACE-Hemmern.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und Beta-blocker

Enalapril kann ohne Bedenken gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (in kardiologischen Dosen), Thrombolytika und Betablockern angewendet werden.

Gold

Nitritoide Reaktionen (mit Symptomen wie Flush, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden selten bei Patienten berichtet, die unter einer Therapie mit Goldinjektionslösungen (z. B. Natriumauriothiomalat) gleichzeitig ACE-Hemmer einschließlich Enalapril, erhielten.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) mit ACE-Hemmern, Angiotensin II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren

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).

Hydrochlorothiazid

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

Thiazide können die Ansprechbarkeit von Tubocurarin erhöhen.

Alkohol, Barbiturate, Antidepressiva oder Opioid-Analgetika

Eine Verstärkung der orthostatischen Hypotonie kann auftreten.

Antidiabetika (orale Mittel und Insulin)

Eine Behandlung mit Thiaziden kann die Glukose-Toleranz beeinflussen. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Metformin sollte wegen des Risikos einer Laktacidose mit Vorsicht angewendet werden. Diese kann durch eine mögliche Niereninsuffizienz in Verbindung mit Hydrochlorothiazid ausgelöst werden.

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 dessen Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt um bis zu 85 bzw. 43 %.

Arzneimittel, die durch Störungen des Serumkaliumspiegels beeinträchtigt werden

Regelmäßige Kontrollen von Serumkalium und EKG werden empfohlen, wenn Enalagamma HCT 20 mg / 12,5 mg Tabletten gleichzeitig mit Arzneimitteln, die durch Störungen des Serumkaliumspiegels beeinträchtigt werden (z. B. Digitalisglykoside und Antiarrhythmika) und mit den folgenden Arzneimitteln (einschließlich einigen Antiarrhythmika), die Torsade de pointes (ventrikuläre Tachykardie) hervorrufen, angewendet wird. Eine Hypokaliämie begünstigt das Auftreten von Torsade de pointes (ventrikuläre Tachykardie):

- Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid, Procainamid)
- Antiarrhythmika der Klasse III (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 i. v., Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Terfenadin, Vincamin i. v.)

Digitalisglykoside

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

Kortikosteroide, ACTH

Der Elektrolytverlust ist verstärkt, insbesondere Hypokaliämie.

Kaliuretische Diuretika (z. B. Furosemid), Carbenoxolon oder Laxanzienabusus

Hydrochlorothiazid kann einen Kalium- und/oder Magnesiumverlust verstärken.

Katecholamine (z. B. Noradrenalin)

Die Wirkung von Katecholaminen kann vermindert sein, jedoch nicht in dem Ausmaß, dass deren Anwendung ausgeschlossen ist.

Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat)

Thiazide können die renalen Ausscheidung zytotoxischer Arzneimittel vermindern und deren myelosuppressive Wirkung verstärken.

Andere Antihypertensiva

Verstärkte blutdrucksenkende Wirkung.

Arzneimittel zur Behandlung von Gicht (z. B. Probenecid und Allopurinol)

Da Hydrochlorothiazid den Serumharnsäurespiegel erhöhen kann, kann eine Dosisanpassung der Urikosurika notwendig sein. Die Probenecid- oder Sulfapyrazon-Dosis muss möglicherweise erhöht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Thiaziden können häufiger Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Allopurinol auftreten.



Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden)

Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Thiazid-Diuretika durch verminderte gastrointestinale Motilität und langsamere Magenentleerung.

Salicylate

Bei hoch dosierter Salicylateinnahme kann Hydrochlorothiazid die toxischen Wirkungen von Salicylaten auf das zentrale Nervensystem verstärken.

Methyldopa

Einzelfälle von hämolytischer Anämie bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa wurden berichtet.

Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Ciclosporin kann das Risiko einer Hyperurikämie sowie gichtartiger Komplikationen erhöht sein.

Kalziumsalze und Vitamin D

Thiazid-Diuretika können den Serumkalziumspiegel aufgrund einer verringerten Ausscheidung erhöhen. Falls kalziumhaltige Ergänzungsmittel verordnet werden, sollten die Serumkalziumspiegel kontrolliert und die Kalziumdosis entsprechend angepasst werden.

Wechselwirkungen mit Labortests

Aufgrund ihrer Wirkungen auf den Kalziumstoffwechsel können Thiazide Nebenschilddrüsenfunktionstests beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

Carbamazepin

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

Jodhaltige Kontrastmittel

Erhöhtes Risiko eines akuten Nierenversagens, speziell wenn bei Patienten, die infolge der Einnahme von Diuretika dehydriert sind, jodhaltige Kontrastmittel in hohen Dosen angewendet werden. Die Patienten müssen vor Verabreichung des jodhaltigen Mittels rehydriert werden.

Amphotericin B (parenteral)

Hydrochlorothiazid kann Störungen im Elektrolytgleichgewicht, insbesondere Hypokaliämie, verstärken.

Kinder und Jugendliche

Studien zu Wechselwirkungen 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. Auf Grund 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 Elektrolythaushalts 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 20 mg / 12,5 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 20 mg / 12,5 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 20 mg / 12,5 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 20 mg / 12,5 mg Tabletten während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Enalagamma HCT 20 mg / 12,5 mg Tabletten während der Stillzeit angewandt wird, 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 Bedienen von Maschinen muss beachtet werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Enalapril/Hydrochlorothiazid 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.

Folgende unerwünschte Wirkungen wurden für Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid, Enalapril allein oder Hydrochlorothiazid allein in klinischen Studien oder nach der Markteinführung berichtet:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 1 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).

Hydrochlorothiazid

Nebenwirkungen, die oben nicht aufgeführt sind

Häufigkeit nicht bekannt:

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Glykoseurie

Erkrankungen des Nervensystems:

verminderter Appetit, Benommenheit

Augenerkrankungen:

Aderhauterguss, akute Myopie und akutes Engwinkelglaukom



Tabelle 1: Unerwünschte Nebenwirkungen von Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Sialadenitis		
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie (einschließlich aplastische und hämolytischer Anämie)	Neutropenie, Abnahmen von Hämoglobin und Hämatokrit, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarkdepression, Leukopenie, Panzytopenie, Lymphknotenschwellung, Autoimmunerkrankungen		
Störungen des Immunsystems				anaphylaktische Reaktion		
Endokrine Erkrankungen						Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypokaliämie, Erhöhung des Cholesterins, Erhöhung der Triglyzeride, Hyperurikämie	Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypomagnesiämie, Gicht	Erhöhung des Blutzuckerspiegels	Hyperkalzämie (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen		Kopfschmerzen, Depression, Synkope, Geschmacksveränderungen,	Verwirrheitszustände, Schlaflosigkeit, Nervosität, Parästhesie, Vertigo, verringerte Libido, Ruhelosigkeit	verändertes Träumen, Schlafstörungen, Parese (aufgrund einer Hypokaliämie)		
Augenerkrankungen	Verschwommensehen		transiente Akkommodationsstörungen, Xanthopsie			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus			
Herz- und Gefäßerkrankungen	Schwindel	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie	Flush, Palpitationen, nekrotisierende Vaskulitis, Myokardinfarkt oder zerebraler Insult, vermutlich infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	Raynaud-Phänomen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Dyspnoe	Rhinorrhoe, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma	Lungeninfiltrate, Atemnot (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
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Diarrhö, Bauchschmerzen	Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Verstopfung, Anorexie, Magenreizung, Mundtrockenheit, peptisches Geschwür, Blähungen	Stomatitis/aphthöse Ulzerationen, Glossitis	intestinales Angioödem	
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberversagen, Lebernekrose (kann tödlich sein), Hepatitis – hepatocellulär oder cholestatisch, Gelbsucht, Cholezystitis (insbesondere bei Patienten mit bereits bestehender Cholelithiasis)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hautausschlag, Überempfindlichkeit/Angioödem: Angioödem im Bereich von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx wurde beobachtet (siehe Abschnitt 4.4)	Diaphoresse, Pruritus, Urtikaria, Alopezie, Photosensibilität	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Purpura, kutaner Lupus erythematodes, Erythroderma, Pemphigus		Ein Symptomenkomplex wurde berichtet, der mit einigen oder allen der folgenden Nebenwirkungen 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.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelkrämpfe	Arthralgie			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nierenfunktionsstörung, Nierenversagen, Proteinurie	Oligurie, interstitielle Nephritis		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Impotenz	Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Schmerzen in der Brust, Müdigkeit	Unwohlsein, Fieber			
Untersuchungen		Hyperkaliämie, Anstieg von Serum-Kreatinin	Anstieg von Serum-Harnstoff, Hyponatriämie	Anstieg der Leberenzyme, Anstieg von Serum-Bilirubin		

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

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: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Behandlung einer Überdosierung mit Enalagamma HCT 20 mg / 12,5 mg Tabletten liegen keine spezifischen Informationen vor. Symptome einer Überdosierung sind schwere Hypotonie, Schock, Stupor, Bradykardie, Elektrolytstörungen und Nierenversagen. Die Therapie erfolgt symptomatisch und unterstützend. Die Behandlung mit Enalagamma HCT 20 mg / 12,5 mg Tablet-



ten 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.

Enalapril

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: Kreislaufschock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angst und Husten. Nach Einnahme von 300 mg bzw. 440 mg Enalaprilmaleat 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 isotoner Kochsalzlösung 9 mg/ml (0,9%). Im Fall einer Hypotonie ist der Patient in Schocklagerung zu bringen. 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 Enalaprilmaleat 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 therapieresistenter Bradykardie ist ein Schrittmacher indiziert. Die Vitalzeichen, Elektrolyt- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum sind kontinuierlich zu überwachen.

Hydrochlorothiazid

Die am häufigsten zu beobachtenden Anzeichen und Symptome sind durch Elektrolytverluste (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydratation infolge starker Diurese bedingt. Zusätzlich zu der erwarteten Diurese können Überdosierungen mit Thiaziden zu verschiedenen Graden einer Lethargie führen, die sich innerhalb weniger Stunden zu einem Koma mit minimaler Unterdrückung der Atmung und Herzkreislauf-funktion und ohne Anzeichen von Serum-elektrolytverschiebungen oder Dehydratation entwickeln kann. Der Mechanismus der Thiazid-induzierten ZNS-Depression ist nicht bekannt.

Gastrointestinale Irritationen wurden ebenso wie ein Anstieg von Harnstoff-Stickstoff im Blut (BUN) berichtet. Und insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu Veränderungen der Serum-Elektrolyte kommen.

Klinisch können Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Krämpfe, Schwindel, Schläfrigkeit, Verwirrheitszustände, Polyurie oder Oligurie bis hin zu Anurie (durch Hypovolämie) auftreten.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Enalapril und Diuretika
ATC-Code: C09BA02

Wirkmechanismus

Enalapril

Enalaprilmaleat ist das Maleatsalz von Enalapril, einem Derivat von zwei Aminosäuren, L-Alanin und L-Prolin. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-dipeptidase, die die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II katalysiert. Nach der Resorption wird Enalapril zu dem ACE-Hemmstoff Enalaprilat hydrolysiert. Die Hemmung des ACE führt zur Abnahme der Plasmakonzentration von Angiotensin II. Dadurch nimmt die Reninaktivität im Plasma zu (durch Wegfall der negativen Rückkopplung auf die Reninfreisetzung), die Aldosteronsekretion nimmt ab.

ACE ist identisch mit Kininase II. Folglich kann Enalapril auch den Abbau von Bradykinin, einem starken gefäßerweiternden Peptid, hemmen. Welche Rolle dieser Mechanismus für die therapeutischen Wirkungen von Enalapril spielt, muss jedoch noch geklärt werden.

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 Nierenschädigung 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 „ALTITUDE“-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

Hydrochlorothiazid ist ein Thiazid-diuretikum, das durch Hemmung der tubulären Rückresorption von Natrium im distalen Nephron wasser- und blutdrucksenkend wirkt.

Hydrochlorothiazid steigert die Ausscheidung von Natrium und Chlorid im Urin und, in geringerem Ausmaß, auch die Ausscheidung von Kalium und Magnesium. Dadurch wird die Diurese verstärkt und der Blutdruck gesenkt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Enalapril

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 führt bei Hypertonikern zu einer 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 verhüten.

Hydrochlorothiazid

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

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 empfohlene Dosis hinaus nicht sinnvoll; oft nehmen dadurch unerwünschte Reaktionen zu.

Kombination Enalapril/Hydrochlorothiazid

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

Die Verabreichung von Enalapril hemmt das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und vermindert tendenziell den Hydrochlorothiazid-induzierten Kaliumverlust.

Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiaziddiuretikum erzeugt einen Synergieeffekt und verringert das Risiko einer durch das Diuretikum allein hervorgerufenen Hypokaliämie.

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 (≥ 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 (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0–4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7–10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

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.

Enalapril

Resorption

Nach oraler Gabe wird Enalapril rasch resorbiert; maximale Serumkonzentrationen werden innerhalb einer Stunde erreicht. Auf Grundlage der Wiederfindungsrate im Urin 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-Converting Enzyms, hydrolysiert. Maximale Serumkonzentrationen von Enalaprilat werden 3 bis 4 Stunden nach einer oralen Gabe von Enalaprilmaleat erreicht. Die effektive Akkumulationshalbwertszeit von Enalaprilat nach mehrfacher Gabe oralen Enalapriis wurde nach 4 Behandlungstagen erreicht.

Bei allen therapeutisch relevanten Konzentrationen ist die Bindung von Enalapril an humane 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 $2 \mu\text{g/L}$ 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 in Enalaprilat gibt es keine Anzeichen eines bedeutsamen 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 schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance ≤ 30 ml/min) war die AUC etwa um das 8-fache größer. Bei einer derart ausgeprägten Niereninsuffizienz ist die effektive Halbwertszeit von Enalaprilat nach Mehrfachgaben von Enalaprilmaleat und die Zeit bis zum Erreichen des Steady-state verlängert (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion“).

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_{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 ($> 95\%$) mit dem Urin ausgeschieden. Mindestens 61% der oralen Dosis wird innerhalb 24 Stunden unverändert ausgeschieden. Bei einer Nieren- 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 zum kanzerogenen Potential 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

Natriumhydroxid,
Lactose-Monohydrat,
vorverkleisterte Stärke,
Maisstärke,
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (pflanzlich).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister (Al/OPA-Al-PVC) zu 30, 50 und 100 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.: +49 (0) 7031 6204-0
Fax: +49 (0) 7031 6204-31
E-Mail: info@woerwagpharma.com

Mitvertrieb

AAA-Pharma GmbH
Flugfeld-Allee 24
71034 Böblingen
E-Mail: info@aaa-pharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

65455.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20.07.2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02.02.2015

10. STAND DER INFORMATION

08/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt