

Corvo HCT® 10/25 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS Corvo HCT® 10/25 mg Tabletten 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG Wirkstoffe: Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid 1 Tablette enthält: 10 mg Enalaprilmaleat und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 120,02 mg Lactose-Monohydrat. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1. 3. DARREICHUNGSFORM Tablette Gelbe, runde, flache Tablette mit einseitiger Bruchkerbe und Facettenrand. 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. Corvo HCT 10/25 mg ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit Enalapril allein nicht ausreichend gesenkt werden kann. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Eine individuelle Dosistitration mit den Einzelsubstanzen ist zu empfehlen. Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden. <u>Dosierung</u> Die übliche Dosis ist 1-mal täglich 1 Tablette Corvo HCT 10/25 mg. <i>Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion</i> <u>Kreatininclearance = 30 ml/min:</u> 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. Die Kalium- sowie Kreatininwerte sollten bei diesen Patienten regelmäßig überwacht werden. <u>Kreatininclearance < 30 ml/min:</u> Die Kombination Enalapril/Hydrochlorothiazid ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz. <i>Anwendung bei älteren Patienten</i> Die Doseinstellung ist besonders sorgfältig vorzunehmen (Titration der Einzelkomponenten). <i>Kinder und Jugendliche</i> <i>Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahre)</i> Die Sicherheit und Unbedenklichkeit von Corvo HCT 10/25 mg bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht. <u>Art der Anwendung</u> Die Einnahme von Corvo HCT 10/25 mg kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die angegebene Tagesmenge sollte mit reichlich Flüssigkeit morgens eingenommen werden. 4.3 Gegenanzeigen Corvo HCT 10/25 mg darf nicht eingenommen werden bei: - Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder andere ACE-Hemmer, Thiazide und Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktion beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile - anamnestisch bekanntem angioneurotischem Ödem (z.B. infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie) - hereditärem/idiopathischem angioneurotischem Ödem - schwerer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) - schwerer Leberinsuffizienz / hepatischer Enzephalopathie - zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6). - Die gleichzeitige Anwendung von Corvo HCT 10/25 mg mit Aliskiren-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 Enalapril / Hydrochlorothiazid <i>Symptomatische Hypotonie</i> Bei komplikationsloser Hypertonie werden selten symptomatische Hypotonien beobachtet. Bei hypertonen Patienten kommt es unter der Therapie mit Enalapril eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z.B. aufgrund einer Diuretika-Therapie, salzarter Diät, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8). In angemessenen Abständen sollte eine Bestimmung der Serum-elektrolyte bei diesen Patienten durchgeführt werden. Bei 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 Nierenfunktionseinschränkungen aufweisen, können davon betroffen sein. Bei diesen Patienten ist die Behandlung unter ärztlicher Überwachung einzuleiten und im weiteren Verlauf immer dann engmaschig zu überwachen, wenn die Dosis von Enalapril und/oder des Diuretikums neu eingestellt wird. Ähnlich ist auch bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulären Erkrankungen vorzugehen, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder einem zerebralen Insult führen könnte. Falls es zu einer Hypotonie kommt, sollte der Patient in eine liegende Position gebracht werden und –falls erforderlich– eine intravenöse Kochsalzlösung 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. <i>Nierenfunktionsstörungen</i> Corvo HCT 10/25 mg sollte Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 80 ml/min und > 30 ml/min) nicht gegeben werden, bis die Dosistitration mit Enalapril gezeigt hat, dass auf die entsprechende Kombination umgestellt werden kann. Bei manchen Hypertonikern ohne vorbestehende Nierenerkrankung kann es unter der Kombination von Enalapril mit einem Diuretikum zum Anstieg von Serum-Harnstoff und –Kreatinin kommen. Eine Dosisreduk-
---	--	---

Corvo HCT® 10/25 mg

tion von Enalaprilmaleat und/oder ein Absetzen des Diuretikums können erforderlich sein. In diesen Fällen ist an eine möglicherweise zugrunde liegende Nierenarterienstenose zu denken (siehe Abschnitt 4.4 – Renovaskuläre Hypertonie).

Hypokaliämie

Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiazid-Diuretikum schließt das Auftreten einer Hypokaliämie nicht aus. Die Kaliumspiegel sollten regelmäßig überwacht werden.

Lithium

Unter der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und Lithium wurden reversible Anstiege der Serumlithiumkonzentrationen und toxische Effekte berichtet. Eine gleichzeitige Therapie mit Thiaziddiuretika kann die Serumlithiumkonzentrationen und damit das Risiko einer Lithium-Toxizität unter einer ACE-Hemmer-Therapie erhöhen. Die Anwendung von Corvo HCT 10/25 mg mit Lithium wird deshalb nicht empfohlen; sollte diese Kombination aber erforderlich sein, sind die Serumlithiumkonzentrationen sorgfältig zu überwachen.

Enalapril

Aortenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

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

Nierenfunktionsstörungen

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

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.

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 Titration und unter Kontrolle der Nierenfunktion einzuleiten.

Nierentransplantation

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

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.

Leberversagen

Selten wurde unter ACE-Hemmer-Behandlung ein Syndrom beobachtet, das mit cholesterischem Ikterus 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.

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 bestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Bei manchen dieser Patienten traten schwere Infektionen auf, die in einigen Fällen auch nicht auf intensive Antibiotikatherapie 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.

Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem

Angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden unter ACE-Hemmern einschließlich Enalapril berichtet. Sie können zu jedem Zeitpunkt während der Therapie auftreten. In solchen Fällen ist Enalapril sofort abzusetzen. Der Patient ist sorgfältig zu überwachen, um eine vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung aus der Klinik sicherzustellen. Auch in jenen Fällen, in denen die Schwellung auf die Zunge begrenzt ist, ohne Atembeschwerden zu verursachen, sollten die Patienten gegebenenfalls länger beobachtet werden, da eine Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden unzureichend sein kann.

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.

Sehr selten verliefen angioneurotische Ödeme mit Beteiligung des Kehlkopfes oder der Zunge letal. Bei Patienten, bei denen Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, besteht das Risiko einer Atemwegsobstruktion, insbesondere bei jenen Patienten mit

Corvo HCT® 10/25 mg

einem operativen Eingriff an den Atemwegen in der Krankengeschichte. Sobald Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, so dass eine Atemwegsobstruktion droht, ist unverzüglich eine geeignete Therapie einzuleiten (z. B. subkutane Gabe von 0,3 ml–0,5 ml Adrenalin [1:1.000 verdünnt]) und/oder sind Maßnahmen zur Sicherung der Durchgängigkeit der Atemwege zu treffen.

Im Vergleich mit Patienten nicht-schwarzer Hautfarbe wurde bei Patienten schwarzer Hautfarbe eine höhere Inzidenz von Angioödem unter ACE-Hemmern berichtet.

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).

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 Dextran-sulfat 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

Bei Anwendung von High-Flux-Membranen (z.B. "AN69") 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.

Hypoglykämie

Diabetische Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollten bei Beginn einer ACE-Hemmer-Therapie angewiesen werden, auf Hypoglykämien zu achten, insbesondere im ersten Monat der kombinierten Therapie. (siehe Abschnitt 4.5).

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

Bei Patienten, die einer größeren Operation unterzogen werden oder eine Anästhesie mit Substanzen, die den Blutdruck senken, erhalten, hemmt Enalapril als Reaktion auf die kompensatorische Reninsekretion die Bildung von Angiotensin II. Sollte es aufgrund dieses Mechanismus zu einer Hypotonie kommen, kann sie durch Volumensubstitution korrigiert werden.

Hyperkaliämie

Ein Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration wurde 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. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie schließen ein: Niereninsuffizienz, Verschlechterung der Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre), Diabetes mellitus, interkurrente Ereignisse - insbesondere Dehydratation, akute Herzdekompensation, metabolische Azidose und/oder eine gleichzeitige Therapie mit Kalium-Ergänzungsmitteln (einschließlich Salzersatzmitteln), kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparaten oder kaliumhaltiger Salzsubstitution sowie eine gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Werte führen können (z. B. Heparin, Trimethoprim, Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Die Anwendung von Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltiger Salzsubstitution kann insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einem signifikanten Kaliumanstieg führen. Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal auch letale Arrhythmien verursachen. Ist die gleichzeitige Anwendung von Enalapril mit einer der o. g. Substanzen angezeigt, sollte diese mit Vorsicht und unter regelmäßiger Überwachung der Serum-Kalium-Werte und Nierenfunktion erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Lithium

Die Kombination von Lithium und Enalapril wird im Allgemeinen nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Die 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 Abschnitt 4.3 und 4.6)

Hydrochlorothiazid

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 30 ml/min) darf Hydrochlorothiazid nur nach sehr kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung und unter sorgfältiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden.

Bei Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Hydrochlorothiazid unwirksam und, da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird, sogar schädlich.

Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung können Thiazide eine Azotämie auslösen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können kumulative Effekte des Arzneimittels entstehen. Bei einem Fortschreiten der Niereninsuffizienz, charakterisiert durch ein Ansteigen des Gesamtstickstoffgehalts des Blutes ohne Eiweißstickstoff muss kritisch über ein Weiterführen der Behandlung entschieden werden. Ein Absetzen der Diuretikatherapie sollte in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Metabolische und endokrine Effekte

Thiazidtherapie kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Bei Diabetikern ist möglicherweise eine Dosisanpassung von Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Substanzen erforderlich. Ein latenter Diabetes mellitus kann während der Thiazidtherapie manifest werden.

Corvo HCT® 10/25 mg

Ein Anstieg der Cholesterin- und Triglyzeridspiegel wurde mit der Thiazid-diuretika-therapie in Zusammenhang gebracht.

Bei bestimmten Patienten kann unter Thiazidtherapie eine Hyperurikämie auftreten oder ein Gichtanfall ausgelöst werden. Diese Wirkung hinsichtlich einer Hyperurikämie scheint dosisabhängig zu sein. Enalapril kann die Harnsäureausscheidung im Urin steigern und somit die hyperurikämische Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Störungen im Elektrolythaushalt

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 Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit oder Erbrechen.

Zwar kann bei Anwendung von Thiaziddiuretika eine Hypokaliämie auftreten, jedoch kann die gleichzeitige Therapie mit Enalapril eine diuretikainduzierte Hypokaliämie verringern. Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten für 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).

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

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

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

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 (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ 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 HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Symptome wie eine akut einsetzende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen können typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung besteht darin, Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abzusetzen. Eine sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung muss gegebenenfalls in Betracht gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms zählen u. a. eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Anamnese.

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 sollte Corvo HCT 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.

Doping-Test

Das in diesem Arzneimittel enthaltene Hydrochlorothiazid könnte ein positives Analyseergebnis in einem Doping-Test hervorrufen.

Sonstige

Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Patienten mit oder ohne Allergien oder Bronchialasthma in der Anamnese auftreten. Eine mögliche Verstärkung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses wurde berichtet.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Corvo HCT 10/25 mg nicht einnehmen.

Corvo HCT 10/25 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid

Andere Antihypertensiva

Werden solche Arzneimittel gleichzeitig mit Enalapril und Hydrochlorothiazid angewandt, ist mit einer Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung zu rechnen. Die gleichzeitige Anwendung mit Nitroglyzerin und anderen Nitraten oder Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter senken.

Lithium

Unter der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und Lithium wurden reversible Anstiege der Serumlithiumkonzentrationen und toxische Effekte berichtet. Eine gleichzeitige Therapie mit Thiaziddiuretika kann die Serumlithiumkonzentrationen und damit das Risiko einer Lithium-Toxizität unter einer ACE-Hemmer-Therapie erhöhen. Die Anwendung von Corvo HCT 10/25 mg mit Lithium wird deshalb nicht empfohlen; sollte diese Kombination aber erforderlich sein, sind die Serumlithiumkonzentrationen sorgfältig zu überwachen.

Corvo HCT® 10/25 mg

Nicht steroidale Antiphlogistika (NSAR)

Die Therapie mit NSAR kann die antihypertensive Wirkung eines ACE-Hemmers abschwächen oder die diuretischen, natriuretischen und antihypertensiven Wirkungen von Diuretika vermindern.

NSAR (einschließlich COX-2-Hemmer) und ACE-Hemmer wirken bezüglich des Anstiegs von Serum-Kalium additiv und können so zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Effekte sind gewöhnlich reversibel. Selten kann es auch zu akutem Nierenversagen kommen, insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. bei älteren oder Patienten mit Volumenmangel, einschließlich der Patienten unter Diuretikatherapie).

Enalapril

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

ACE-Hemmer mildern den Kaliumverlust durch Diuretika. Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Enalapril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serum-Kaliums 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 angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht und unter häufiger Überprüfung des Serum-Kaliums erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

Eine vorangegangene hoch dosierte Diuretika-Therapie kann zu Volumenmangel und damit zum Risiko einer Hypotonie bei Therapiebeginn mit Enalapril führen (siehe Abschnitt 4.4). Die hypotensive Wirkung kann durch Absetzen des Diuretikums, einem Ausgleich des Volumenmangels bzw. Gabe von Salz oder durch die Einleitung der Therapie mit Enalapril in niedriger Dosierung vermindert werden.

Trizyklische Antidepressiva/Neuroleptika/Anästhetika/Narkotika

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Narkosemittel, trizyklischer Antidepressiva und Neuroleptika mit ACE-Hemmern kann

zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 4.4).

Gold

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

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, so dass das Risiko einer Hypoglykämie besteht. Diese Fälle treten offenbar insbesondere in den ersten Wochen der kombinierten Behandlung sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

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 Raccadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und Betablocker

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

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).

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.

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 Abschnitt 4.3 und 4.6).

Hydrochlorothiazid

Nichtpolarisierende (Sklett)muskelrelaxantien

Thiazide können die Wirkung von Tubocurarin verstärken.

Alkohol, Barbiturate und narkotische Analgetika

Eine orthostatische Hypotonie kann verstärkt werden.

Blutzuckersenkende Mittel (orale Antidiabetika und Insulin)

Eine Dosisanpassung kann erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4).

Cholestyramin und Colestipol

Durch diese Substanzen kann die Resorption von Hydrochlorothiazid verzögert oder vermindert werden. Sulfonamiddiuretika sind mindestens 1 Stunde vor oder 4 – 6 Stunden nach diesen Arzneimitteln einzunehmen.

Verlängerung des QT-Intervalls (z. B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron, Sotalol)

Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Tachykardien vom Torsade-de-Pointes-Typ.

Digitalisglykoside

Corvo HCT® 10/25 mg

Erhöhte Gefahr einer Digitalisintoxikation im Zusammenhang mit einer Thiazid induzierten Hypokaliämie.

Kaliuretische Diuretika (z.B. Furosemid), Glukokortikoide, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Penicillin G, Salicylate oder Laxanzienabusus

Erhöhte Kalium- und/oder Magnesiumverluste.

Pressorische Amine (z. B. Epinephrin)
Wirkungsabschwächung durch Hydrochlorothiazid.

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

Erhöhte Knochenmarkstoxizität (insbesondere Granulozytopenie) infolge der durch Hydrochlorothiazid verursachten Verminderung der renalen Ausscheidung der Zytostatika.

Hypnotika, Narkotika, Anästhetika
Verstärkter Blutdruckabfall.

Allopurinol, Immunsuppressiva, systemische Kortikoide, Procainamid

Abnahme der Leukozytenzahl im Blut, Leukopenie.

Methyldopa

Einzelfälle von Hämolyse durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Enalapril

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 Abschnitt 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 Abschnitt 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 Corvo HCT 10/25 mg in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von Corvo HCT 10/25 mg 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 Corvo HCT 10/25 mg 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 Corvo HCT 10/25 mg während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Corvo HCT 10/25 mg 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

Bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen ist zu beachten, dass gelegentlich Schwindel oder Schwächegefühl auftreten können.

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Individuell kann das Reaktionsvermögen soweit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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)

Enalapril

Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems:

Gelegentlich: Anämie (einschließlich aplastische und hämolytische Anämie).

Selten: Neutropenie, Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarksdepression, Leukopenie, Panzytopenie, Lymphknotenschwellung, Autoimmunerkrankheiten.

Endokrine Erkrankungen:

Corvo HCT® 10/25 mg

<i>Nicht bekannt:</i> Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH).	<i>Häufig:</i> Ausschlag, Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem: angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).	<i>Selten:</i> Leukopenie, Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Knochenmarksdepression.
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</u> <i>Gelegentlich:</i> Hypoglykämie.	<i>Gelegentlich:</i> Diaphoresis, Pruritus, Urtikaria, Alopezie.	<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u> <i>Sehr häufig:</i> Hyperglykämie, Glykosurie, Hyperurikämie, Störungen im Elektrolythaushalt (einschließlich Hyponatriämie und Hypokaliämie), Anstieg der Cholesterin- und Triglyzeridspiegel. <i>Gelegentlich:</i> Appetitlosigkeit. <i>Nicht bekannt:</i> Metabolische Alkalose.
<u>Erkrankungen des Nervensystems:</u> <i>Häufig:</i> Kopfschmerzen, Depression. <i>Gelegentlich:</i> Verwirrheitszustände, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Parästhesien, Vertigo. <i>Selten:</i> verändertes Träumen, Schlafstörungen.	<i>Selten:</i> Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Pemphigus, Erythroderma.	<u>Psychiatrische Erkrankungen</u> <i>Selten:</i> Unruhe, Depression, Schlafstörungen.
<u>Augenerkrankungen:</u> <i>Sehr häufig:</i> Verschwommensehen.	Ein Symptomenkomplex wurde berichtet, der mit einigen oder allen der folgenden Nebenwirkungen einhergehen kann: Fieber, Serositis, Vaskulitis, Myalgien/Myositis, Arthralgien/Arthritis, positive ANA-Titer, erhöhte BSG, Eosinophilie und Leukozytose. Hautausschlag, Photosensibilität oder andere dermatologische Manifestationen können auftreten.	<u>Erkrankungen des Nervensystems</u> <i>Häufig:</i> Benommenheit, Kopfschmerzen. <i>Gelegentlich:</i> Appetitverlust. <i>Selten:</i> Parästhesien.
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Innenohrs:</u> <i>Gelegentlich:</i> Tinnitus.	<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u> <i>Häufig:</i> Muskelkrampf.	<u>Augenerkrankungen</u> <i>Gelegentlich:</i> Xanthopsie, vorübergehend verschwommenes Sehen. <i>Nicht bekannt:</i> Akute Myopie, akutes Winkelverschlussglaukom, Aderhauterguss.
<u>Herz- und Gefäßerkrankungen:</u> <i>Sehr häufig:</i> Schwindel. <i>Häufig:</i> Hypotonie (einschließlich orthostatische Hypotonie), Synkope, Schmerzen im Brustkorb, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie. <i>Gelegentlich:</i> orthostatische Hypotonie, Palpitationen, Myokardinfarkt oder zerebraler Insult, vermutlich infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4). <i>Selten:</i> Raynaud-Phänomen.	Erkrankungen der Nieren und der Harnwege: <i>Gelegentlich:</i> Nierenfunktionsstörung, Nierenversagen, Proteinurie. <i>Selten:</i> Oligurie.	<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u> <i>Nicht bekannt:</i> Vertigo.
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</u> <i>Sehr häufig:</i> Husten. <i>Häufig:</i> Dyspnoe. <i>Gelegentlich:</i> Rhinorrhoe, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/ Asthma <i>Selten:</i> pulmonale Infiltrate, Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie. <i>Sehr selten:</i> akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)	<u>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</u> <i>Gelegentlich:</i> Impotenz. <i>Selten:</i> Gynäkomastie.	<u>Herzerkrankungen</u> <i>Häufig:</i> Palpitationen. <i>Selten:</i> Herzrhythmusstörungen.
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</u> <i>Sehr häufig:</i> Übelkeit. <i>Häufig:</i> Diarrhö, Bauchschmerzen, Geschmacksveränderung. <i>Gelegentlich:</i> Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Appetitlosigkeit, Magenreizung, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus. <i>Selten:</i> Stomatitis/aphthöse Ulzerationen, Glossitis. <i>Sehr selten:</i> intestinales Angioödem.	<u>Allgemeine Erkrankungen</u> <i>Sehr häufig:</i> Schwäche. <i>Häufig:</i> Müdigkeit. <i>Gelegentlich:</i> Muskelkrämpfe, Flush, Unwohlsein, Fieber.	<u>Gefäßerkrankungen</u> <i>Häufig:</i> Orthostatische Hypotonie. <i>Selten:</i> Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis).
<u>Leber- und Gallenerkrankungen:</u> <i>Selten:</i> Leberversagen, Hepatitis – hepatozellulär oder cholestatisch, einschließlich hepatische Nekrose, Cholestase (einschließlich Ikterus).	<u>Untersuchungen:</u> <i>Häufig:</i> Hyperkaliämie, Anstieg von Serumkreatinin. <i>Gelegentlich:</i> Anstieg von Serumharnstoff, Hyponatriämie. <i>Selten:</i> Anstieg der Leberenzyme, Anstieg von Serumbilirubin.	<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u> <i>Gelegentlich:</i> Dyspnoe (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem).
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</u>	Hydrochlorothiazid <u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u> <i>Selten:</i> Sialadenitis.	<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u> <i>Häufig:</i> Magenreizung, Diarrhoe, Obstipation, Pankreatitis.
	<u>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</u> <i>Nicht bekannt:</i> Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom).	<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u> <i>Gelegentlich:</i> Ikterus (intrahepatischer cholestatischer Ikterus).
	<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>	<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u> <i>Gelegentlich:</i> Photosensibilisierung, Ausschlag, Urtikaria. <i>Selten:</i> Reaktionen wie bei einem kutanen Lupus erythematodes, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes, anaphylaktische Reaktionen, toxische epidermale Nekrolyse. <u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u>

Corvo HCT® 10/25 mg

<i>Selten:</i> Muskelspasmen. <u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u> <i>Gelegentlich:</i> Interstitielle Nephritis. <i>Selten:</i> Nierenfunktionseinschränkung. Allgemeine Erkrankungen <i>Häufig:</i> Schwäche. <i>Gelegentlich:</i> Fieber. <u>Untersuchungen</u> <i>Häufig:</i> Reversibler Anstieg harnpflichtiger Substanzen (Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure). <i>Selten:</i> Hyperalcämie <i>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</i> Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1). <u>Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen</u> 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, Website: www.bfarm.de anzuzeigen 4.9 Überdosierung Es steht keine spezielle Information für die Behandlung einer Überdosierung mit Corvo HCT 10/25 mg zur Verfügung. Die Therapie ist symptomatisch und unterstützend. Die Behandlung mit Corvo HCT 10/25 mg soll abgebrochen und der Patient engmaschig überwacht werden. Die vorgeschlagenen Maßnahmen schließen ein: Auslösen von Erbrechen, die Gabe von Aktivkohle und die Gabe eines Abführmittels bei kurz zurückliegender Einnahme; Ausgleich einer Dehydratation, Elektrolytentgleisung und Hypotonie mit anerkannten Maßnahmen. Enalaprilmaleat Es liegen nur begrenzte Daten zu Überdosierungen beim Menschen vor. Als auffälligste Merkmale einer Überdosierung wurden bisher schwere Hypotonie (Eintritt etwa 6 Stunden nach Tabletteneinnahme) mit gleichzeitiger Blockade des Renin-Angiotensin-Systems und Stupor berichtet. Als weitere Symptome im Zusammenhang mit einer	Überdosierung von ACE-Hemmern können Kreislaufversagen, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angstgefühl und Husten auftreten. Nach Einnahme von 300 mg bzw. 440 mg Enalapril wurden 100- bzw. 200fach höhere Serumkonzentrationen von Enalaprilat als unter therapeutischen Dosen festgestellt. Zur Behandlung einer Überdosierung wird die intravenöse Infusion von Kochsalzlösung empfohlen. Im Falle eines Blutdruckabfalls soll der Patient in Schocklagerung gebracht werden. Falls verfügbar, kann auch eine Therapie mit einer Angiotensin-II-Infusion und/oder einer intravenösen Katecholamininfusion in Erwägung gezogen werden. Wurden die Tabletten erst kurz zuvor eingenommen, sollten Maßnahmen zur Elimination von Enalaprilmaleat getroffen werden (z.B. Erbrechen, Magenspülung, Anwendung von Adsorbentien oder Natriumsulfat). Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4 unter Enalaprilmaleat, Hämodialysepatienten). Bei therapierefraktärer Bradykardie ist ein Schrittmacher indiziert. Die Vitalparameter, Elektrolyt- und Kreatininkonzentrationen im Serum sind ständig zu überwachen. Hydrochlorothiazid Die häufigsten Anzeichen und Symptome sind Elektrolytverluste (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie), Konvulsion, Benommenheit, Verwirrheitszustände, Kreislaufkollaps und Nierenversagen infolge Dehydratation durch exzessive Diurese. Bei gleichzeitiger Einnahme von Digitalis können Herzrhythmusstörungen durch die Hypokaliämie verstärkt werden. 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Diuretikum ATC-Code: C09BA02 Die gleichzeitige Anwendung von Enalapril und Hydrochlorothiazid führte in klinischen Studien zu einer stärkeren Blutdrucksenkung als die Gabe einer der beiden Substanzen allein; die blutdrucksenkenden Wirkungen addieren sich etwa.	Enalaprilmaleat Enalaprilmaleat wird in der Leber zu Enalaprilat hydrolysiert, welches ein Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms ist. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vaso-konstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II bewirkt. Eine Hemmung von ACE führt zu einer verminderten Bildung des vaso-konstriktorisch wirksamen Angiotensin II in Gewebe und Plasma, wodurch es zur Abnahme der Aldosteronsekretion und somit zu einem Anstieg der Serumkaliumkonzentration kommen kann. Aus dem Fortfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninsekretion resultiert eine Erhöhung der Plasminogenaktivität. Da ACE auch Bradykinin, ein vasodepressorisches Peptid, abbaut, resultiert aus der Hemmung von ACE eine erhöhte Aktivität zirkulierender und lokaler Kallikrein-Kinin-Systeme (und somit eine Aktivierung des Prostaglandinsystems). Es ist möglich, dass dieser Mechanismus an der blutdrucksenkenden Wirkung der ACE-Hemmer beteiligt und für bestimmte Nebenwirkungen mitverantwortlich ist. Enalapril führt bei Patienten mit Hypertonie zu einer Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz kompensatorisch ansteigt. Bei hämodynamischen Untersuchungen bewirkte Enalapril eine deutliche Verringerung des peripheren arteriellen Widerstandes. In der Regel kam es zu keinen klinisch relevanten Veränderungen von renalem Plasmafluss und glomerulärer Filtrationsrate. Bei den meisten Patienten zeigte sich der Beginn der antihypertensiven Wirkung ca. 1 Stunde nach oraler Gabe von Enalapril, die maximale Wirkung wurde in der Regel nach 4 - 6 Stunden erreicht. Der maximale blutdrucksenkende Effekt einer definierten Enalaprildosis war in der Regel nach 3 - 4 Wochen ersichtlich. Bei der empfohlenen täglichen Dosis bleibt die antihypertensive Wirkung auch während der Langzeittherapie erhalten. Kurzfristiges Absetzen von Enalapril führt zu keinem schnellen, übermäßigen Blutdruckanstieg (Rebound). 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
--	---	---

Corvo HCT® 10/25 mg

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 Thiaziddiuretikum, dessen Wirkung auf der Hemmung der Rückresorption von Natrium im frühdistalen Nierentubulus beruht. Es erhöht die Ausscheidung von Natrium und Chlorid im Urin und, in geringerem Maße, die Ausscheidung von Kalium und Magnesium. Dadurch wird das Harnvolumen erhöht und eine antihypertensive Wirkung erzielt.

Die diuretische Wirkung setzt nach ca. 2 Stunden ein, sie erreicht nach 4 Stunden ihr Maximum und hält 6 bis 12 Stunden an. Oberhalb einer bestimmten Dosis bleibt die therapeutische Wirkung gleich, während die Nebenwirkungen weiterhin zunehmen. Wenn die Behandlung keine Wirkung zeigt, ist die Erhöhung über die empfohlene Dosis

hinaus nicht sinnvoll und führt oft zu Nebenwirkungen.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ 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 HCTZ: 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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Enalaprilmaleat

Resorption

Enalapril wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert, wobei die maximale Enalaprilkonzentration im Serum innerhalb einer Stunde erreicht wird. Anhand der Wiederfindung im Urin ist das Ausmaß der Resorption von Enalapril nach oraler Gabe von Enalapril in Tablettenform ca. 60%. Die Resorption von oral zugeführtem Enalapril wird von der Gegenwart von Nahrung im Magen-Darm-Trakt nicht beeinflusst.

Nach erfolgter Resorption wird oral zugeführtes Enalapril rasch und weitgehend zu Enalaprilat, einem hochwirksamen ACE-Hemmer, hydrolysiert. Maximale Enalaprilatkonzentrationen im Serum werden ca. 4 h nach oraler Gabe der Enalapriltablette erreicht. Die effektive Akkumulationshalbwertszeit für Enalaprilat bei wiederholter oraler Gabe von Enalapril beträgt 11 h. Bei Personen mit normaler Nierenfunktion wurden Steady-State-Serumkonzentrationen von Enalaprilat nach 4-tägiger Behandlung erreicht.

Verteilung

Im therapeutisch relevanten Konzentrationsbereich wird von der Enalaprilatbindung an menschliche Plasmaproteine ein Wert von 60% nicht überschritten.

Metabolisierung

Abgesehen von der Umwandlung zu Enalaprilat gibt es keine Hinweise für eine nennenswerte Metabolisierung von Enalapril.

Elimination

Enalaprilat wird primär renal ausgeschieden. Im Urin hauptsächlich wiedergefunden werden Enalaprilat (ca. 40% einer Dosis) sowie unverändertes Enalapril (ca. 20%).

Spezielle Patientengruppen

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Exposition gegenüber Enalapril und Enalaprilat erhöht. Unter der Behandlung mit 5 mg einmal täglich war die AUC von Enalaprilat im Steady-State bei Patienten mit leichter bis mäßiggradiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 40 – 60 ml/min) ungefähr doppelt so hoch wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance = 30 ml/min) war die AUC ca. 8-mal höher. Nach wiederholter Verabreichung von Enalapril ist die effektive Halbwertszeit von Enalaprilat bei diesem Grad der Niereninsuffizienz ebenso verlängert wie die Zeit bis zum Erreichen des Steady-States (siehe Abschnitt 4.2). Enalaprilat lässt sich durch Hämodialyse aus dem systemischen Kreislauf entfernen. Die Dialyse-Clearance beträgt 62 ml/min.

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 µg/L (Bereich 0,54 bis 5,9 µg/L). Der durchschnittliche Spitzenwert der Konzentrationen von Enalaprilat betrug 1,7 µg/L (Bereich 1,2 bis 2,3 µg/L); Spitzenwerte traten zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb von 24 Stunden auf. Ausgehend von diesen Daten ist die maximale Menge Enalapril bei einem ausschließlich gestillten Säugling auf etwa 0,16% der dem Gewicht angepassten verabreichten mütterlichen Dosis zu schätzen. Bei einer Frau, die täglich 11 Monate lang 10 mg Enalapril oral einnahm, betrugen die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch vier Stunden nach Einnahme 2 µg/L und die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalaprilat etwa neun Stunden nach Einnahme 0,75 µg/L. Die im Verlaufe von 24 Stunden in der Milch gemessene Gesamtmenge von Enalapril und

Enalaprilat betrug 1,44 µg/L bzw. 0,63 µg/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 (<0,2µg/L); die Enalapril-Mengen wurden nicht bestimmt.

Hydrochlorothiazid

Bioverfügbarkeit

Nach oraler Verabreichung wird Hydrochlorothiazid zu ca. 80% aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit beträgt 71 ± 15%.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt 65%; das relative Verteilungsvolumen liegt zwischen 0,5 und 1,1 l/kg.

Metabolisierung und Ausscheidung

Bei gesunden Probanden wird Hydrochlorothiazid zu über 95% unverändert renal ausgeschieden.

Eliminationshalbwertszeit

Bei normaler Nierenfunktion beträgt die Eliminationshalbwertszeit 2,5 h. Die maximalen Plasmaspiegel (T_{max}) werden in der Regel nach 2 – 5 h erreicht. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die T_{max} verlängert; bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz beträgt sie ca. 20 h.

Die diuretische Wirkung stellt sich innerhalb von 1 – 2 h ein. Dosisabhängig liegt die diuretische Wirkdauer zwischen 10 und 12 h; die blutdrucksenkende Wirkung wird bis zu 24 h lang aufrechterhalten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Konventionelle präklinische Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Genotoxizität lieferten keine Anhaltspunkte für ein spezielles Gefährdungspotenzial am Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke aus Mais, Maisstärke, Natriumhydrogencarbonat, Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]; Farbstoff: Chinolingelb (E104).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von Corvo HCT 10/25 mg beträgt 4 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Alu/PVC-Alu-Blister
Packungen mit 30 , 50 , 98 , 100 Tabletten
Anstaltspackung mit 500 (ggf. 10 x 50) Tabletten
Anstaltspackung mit 5000 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Tel.: (04721) 606-0
Fax: (04721) 606-333
E-Mail: info@tad.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

56004.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.05.2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15.02.2011

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig