

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enalapril plus 10/25 - 1A-Pharma®

Enalaprilmaleat 10 mg und Hydrochlorothiazid 25 mg pro Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Enalaprilmaleat und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil: Jede Tablette enthält 89,9 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Rotbraune, ovale, bikonvexe „Snap-Tab-Tablette“ mit Bruchkerbe auf beiden Seiten sowie der Prägung „EH“ auf einer Seite.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie.

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

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

Die fixe Dosiskombination ist nicht für die Initialtherapie geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Eine individuelle Dosistitration mit den Einzelsubstanzen ist zu empfehlen.

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

Dosierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion

Die übliche Dosis ist 1-mal täglich 1 Tablette Enalapril plus 10/25 - 1A-Pharma.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatininclearance ≥ 30 ml/min:

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

Die Kalium- sowie Kreatininwerte sollten bei diesen Patienten regelmäßig überwacht werden, z. B. alle 2 Monate, sobald sie entsprechend eingestellt worden sind (siehe Abschnitt 4.4).

Kreatininclearance < 30 ml/min:

Siehe Abschnitt 4.3.

Spezielle Patientengruppen

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

Anwendung bei älteren 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 Enalapril plus 10/25 - 1A-Pharma bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

Art der Anwendung

Enalapril plus 10/25 - 1A-Pharma kann als Einzeldosis 1-mal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen andere ACE-Hemmer oder Sulfonamid-Derivate
- stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatininclearance < 30 ml/min) oder Dialysepatienten
- klinisch relevante Elektrolytstörungen (Hyperkalzämie, Hyponatriämie, Hypokaliämie)
- Anurie
- bekanntes, durch vorhergehende Therapie mit einem ACE-Hemmer ausgelöstes Angioödem
- angeborenes oder idiopathisches Angioödem
- 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)
- schwere Leberinsuffizienz, hepatische Enzephalopathie
- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Enalapril plus 10/25 - 1A-Pharma 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).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Enalapril

Symptomatische Hypotonie

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 Abschnitte 4.5 und 4.8).

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 Infusion einer isotonischen Kochsalzlösung erhalten. Eine vorübergehende hypotone Reaktion ist keine Kontraindikation für die weitere Behandlung, die normalerweise mit einer reduzierten Dosis oder einem der beiden

Wirkstoffe problemlos durchgeführt werden kann, sobald sich der Blutdruck nach einer Volumensubstitution normalisiert hat.

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

Aorten- oder Mitralklappenstenose/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

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 Abschnitt 4.2).

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

Renovaskuläre Hypertonie

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

Nierentransplantation

Hinsichtlich der Behandlung mit Enalapril plus 10/25 - 1A-Pharma von Patienten mit frischer Nierentransplantation bestehen keine Erfahrungen. Daher wird die Behandlung für diese Patienten nicht empfohlen.

Leberversagen

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

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 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.

Überempfindlichkeit/Angioödem

Bei Patienten die mit ACE-Hemmern, einschließlich Enalapril, behandelt wurden, 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 Enalapril sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung und Überwachung eingeleitet werden, um die vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung der Patienten zu gewährleisten.

In Fällen, in denen die Schwellung auf Gesicht und Lippen begrenzt war, bildete sich die Symptomatik meist ohne Behandlung wieder zurück. Antihistaminika waren jedoch hilfreich bei der Linderung der Symptome.

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

Angioödem in Verbindung mit Kehlkopfödemen können lebensbedrohlich sein. Sehr selten wurde über lebensbedrohliche Zustände bedingt durch Angioödem in Zusammenhang mit Kehlkopfödemen oder Zungenödem berichtet. Bei Patienten, bei denen die Zunge, die Glottis oder der Kehlkopf beteiligt sind, 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 sind und eine Atemwegsobstruktion wahrscheinlich ist, ist sofort eine Notfalltherapie einzuleiten, beispielsweise bestehend aus einer sofortigen subkutanen Gabe einer Adrenalin-Lösung 1:1.000 (0,3 ml bis zu 0,5 ml) und/oder dem Freihalten der Luftwege.

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

Patienten mit anamnestisch bekanntem, nicht durch einen ACE-Hemmer ausgelöstes 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 Angioödem 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).

Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödem führen (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte

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

Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese

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

Hämodialyse-Patienten

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

Diabetiker

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 4.5).

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

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).

Serumkalium/Hyperkaliämie

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 einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Weitere Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie umfassen Alter (über 70 Jahre), Diabetes mellitus, zwischenzeitlich auftretende Ereignisse, besonders Dehydratation, akutes Nachlassen der Herzkraft, metabolische Azidose und gleichzeitige Therapie mit Heparin. Hyperkaliämie kann zu ernsthaften, teilweise tödlichen Arrhythmien führen. Falls die gleichzeitige Therapie mit Enalapril (oder einem anderen ACE-Hemmer) und kaliumsparenden Diuretika, Angiotensin-Rezeptor-Blockern oder einem anderen der oben genannten Medikamente für notwendig erachtet wird, sollte die Anwendung mit Vorsicht erfolgen. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

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.

Wechselwirkungen

Enalapril plus 10/25 - 1A-Pharma wird in Kombination mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumsalzen und Estramustin grundsätzlich nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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.

Schwangerschaft

Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Enalapril plus 10/25 - 1A-Pharma unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Hydrochlorothiazid

Eingeschränkte Leberfunktion

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. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit dem Diuretikum sofort abgebrochen werden.

Enalapril plus 10/25 - 1A-Pharma in Kombination mit Sultoprid wird grundsätzlich nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt

Wie bei jedem Patienten unter Diuretikatherapie sollte regelmäßig in angemessenen Abständen eine Bestimmung der Serumelektrolyte 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 Diuretika-induzierte Hypokaliämie verringern. Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten mit gesteigerter Diurese, bei Patienten ohne ausreichende orale Elektrolytaufnahme und bei Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5).

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

Hyponatriämie

Die Natriumkonzentrationen müssen vor Therapiebeginn und anschließend in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Alle Diuretika können zu einer Hyponatriämie mit eventuell schwerwiegenden Konsequenzen führen. Da ein Abfall der Serum-Natriumwerte anfangs asymptomatisch sein kann, ist eine regelmäßige Kontrolle erforderlich. In Risikopopulationen wie z. B. bei älteren, mangelernährten oder zirrhotischen Patienten muss die Kontrolle häufiger stattfinden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Hypokaliämie

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

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

Die Kaliumkonzentrationen müssen ab der ersten Behandlungswoche regelmäßig kontrolliert werden.

Hyperkalzämie

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

Magnesium-Plasmaspiegel

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

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.

Ein Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridspiegel wurde mit der Thiaziddiuretika-Therapie in Zusammenhang gebracht.

Bei bestimmten Patienten kann unter Thiazidtherapie eine Hyperurikämie auftreten und/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.

Nierenfunktionsstörung

Thiazide sind bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine geeigneten Diuretika. Bei einer Kreatininclearance von 30 ml/min oder niedriger (d. h. bei mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz) sind sie unwirksam (siehe Abschnitt 4.2).

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Kurzsichtigkeit und Engwinkelglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, akuter transientser Kurzsichtigkeit (Myopie) und akutem 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-melanozytären 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).

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 Enalapril plus 10/25 - 1A-Pharma 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

Die Anwendung von Enalapril plus 10/25 - 1A-Pharma kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung des Arzneimittels zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

Überempfindlichkeit

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

Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid-Kombination

Wechselwirkung mit Lithium

Die Anwendung des Arzneimittels in Verbindung mit Lithium wird aufgrund einer Potenzierung der Lithium-Toxizität nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5)

Nierenfunktionsstörung

Enalapril plus 10/25 - 1A-Pharma sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 80 ml/min und > 30 ml/min) erst angewendet werden, nachdem die Titration von Enalapril die Notwendigkeit der in dieser Formulierung enthaltenen Dosis ergeben hat (siehe Abschnitt 4.2). Bei manchen Hypertonikern ohne offensichtliche vorbestehende Nierenerkrankung kann es unter der Kombination von Enalapril mit einem Diuretikum zum Anstieg von Serum-Harnstoff und -Kreatinin kommen. In diesen Fällen ist die Therapie mit Enalapril plus 10/25 - 1A-Pharma abzusetzen und an eine möglicherweise zugrundeliegende Nierenarterienstenose zu denken.

Hypotonie und Störung des Wasser- und Elektrolythaushalts

Bei komplikationsloser Hypertonie werden selten symptomatische Hypotonien beobachtet. Bei hypertonen Patienten kommt es unter der Therapie mit Enalapril plus 10/25 - 1A-Pharma eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z. B. aufgrund von Diuretika-Therapie, salzarmer 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.

Falls es zu einer Hypotonie kommt, sollte der Patient in eine liegende Position gebracht werden und, falls erforderlich, eine intravenöse Kochsalzinfusion 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.

Risiko einer Hypokaliämie

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

Hyperkaliämie

Die Kombination von Enalapril mit einem niedrig dosierten Diuretikum schließt die Möglichkeit einer auftretenden Hyperkaliämie nicht aus.

Kinder und Jugendliche

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

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Enalapril plus 10/25 - 1A-Pharma nicht einnehmen.

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Enalapril

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

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

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. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Enalapril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt.

Deshalb wird die Kombination von Enalapril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin

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

Heparin

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

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

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

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika/Narkotika

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

Gold

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

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung der ACE-Hemmer abschwächen.

Antidiabetika

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

Alkohol

Alkohol steigert den blutdrucksenkenden Effekt der ACE-Hemmer.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika, Betablocker

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

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

Alkohol, Barbiturate, Narkotika, Antidepressiva oder Opioid-Analgetika

Eine Verstärkung der orthostatischen Hypotonie kann auftreten.

Antidiabetika (orale Mittel und Insulin)

Die Behandlung mit einem Thiazid kann die Glucosetoleranz beeinflussen. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein. Da durch eine mögliche Nierenfunktionsstörung in Zusammenhang mit Hydrochlorothiazid das Risiko einer Laktatazidose besteht, sollte Metformin mit Vorsicht angewendet werden.

Colestyramin und Colestipol

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

Kortikosteroide, ACTH

Verstärkte Elektrolytverarmung, insbesondere Hypokaliämie.

Vasopressorische Amine (z. B. Adrenalin)

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

Nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien: (z. B. Tubocurarin)

Möglicherweise erhöhte Ansprechbarkeit auf das Muskelrelaxans.

Arzneimittel, die zur Gicht-Behandlung eingesetzt werden (Probenecid, Sulfinpyrazon, Allopurinol)

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

Anticholinergika (z. B. Atropin, Biperiden)

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

Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat)

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

Salicylate

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

Methyldopa

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

Ciclosporin

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

Digitalis-Glykoside

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

Kalziumsalze und Vitamin D

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

Wechselwirkungen bei Labortests

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

Carbamazepin

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

Jodhaltige Kontrastmittel

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

Die Patienten sollten vor der Behandlung rehydriert werden.

Amphotericin B (parenteral), Kortikosteroide, ACTH oder stimulierende Laxantien

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

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

Hydrochlorothiazid kann einen Kalium- und/oder Magnesiumverlust erhöhen.

Enalapril/Hydrochlorothiazid-Kombination

Andere Antihypertonika

Durch die gleichzeitige Anwendung dieser Mittel (z. B. Beta-Rezeptorenblocker, Methyldopa, Kalziumkanalblocker) kann die blutdrucksenkende Wirkung von Enalapril und Hydrochlorothiazid verstärkt werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Nitroglyzerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter senken.

Lithium

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

Die Kombination von Enalapril plus 10/25 - 1A-Pharma 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 (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure > 300 mg/Tag

Die chronische Gabe von NSAR kann die blutdrucksenkende Wirkung eines ACE-Hemmers abschwächen oder die diuretische, natriuretische und blutdrucksenkende Wirkung von Diuretika vermindern.

NSAR (einschließlich COX-2-Inhibitoren) und 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.

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

Eine regelmäßige Überwachung des Serum-Kaliums und EKG's wird empfohlen, wenn Enalapril plus 10/25 - 1A-Pharma zusammen mit Arzneimitteln angewandt wird, die durch Störungen des Serum-Kaliums beeinflusst werden, und den nachfolgend aufgeführten Arzneimitteln, die Torsade de pointes (ventrikuläre Tachykardie) auslösen, wobei Hypokaliämie ein prädisponierender Faktor für Torsade de pointes ist:

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von ACE-Hemmern und Hydrochlorothiazid (HCTZ) in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

ACE-Hemmer

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) haben kann (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nieren 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.

Stillzeit

Enalapril

Einige wenige pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von Enalapril plus 10/25 - 1A-Pharma 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 Enalapril plus 10/25 - 1A-Pharma 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 Enalapril plus 10/25 - 1A-Pharma während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Enalapril plus 10/25 - 1A-Pharma 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

In klinischen Studien oder nach der Markteinführung wurde über die folgenden Nebenwirkungen der Enalapril/Hydrochlorothiazid-Kombination, von Enalapril allein oder Hydrochlorothiazid allein berichtet:

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Sialadenitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Anämie (einschließlich aplastischer und hämolytischer Anämie)

Selten: Neutropenie, Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarksdepression, Leukopenie, Panzytopenie, Lymphadenopathie, Autoimmunkrankheiten

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt: Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hypokaliämie, Erhöhung der Cholesterin- und Triglycerid-Werte, Hyperurikämie

Gelegentlich: Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypomagnesiämie, Gicht

Selten: Hyperglykämie, Glykosurie

Sehr selten: Hyperkalzämie

(siehe Abschnitt 4.4)

Der Bestandteil Hydrochlorothiazid kann, insbesondere bei langfristiger kontinuierlicher Anwendung, häufig zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, insbesondere zu Hypokaliämie und Hyponatriämie, ferner aber auch zu Hypermagnesiurie, Hypomagnesiämie, Hypochlorämie und Hyperkalzämie führen. Als Folge der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln.

Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Kopfschmerzen, Depression, Synkope, Geschmacksstörungen

Gelegentlich: Verwirrheitszustände, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Parästhesien, Vertigo, Libidoverlust

Selten: verändertes Träumen, Schlafstörungen, Benommenheit, Parese (aufgrund von Hypokaliämie), Unruhe

Augenerkrankungen

Sehr häufig: verschwommenes Sehen

Gelegentlich: Xanthopsie

Selten: Einschränkung der Bildung von Tränenflüssigkeit

Nicht bekannt: Aderhauterguss, akute Kurzsichtigkeit und Engwinkelglaukom

Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

Herz- und Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Schwindel

Häufig: Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Schmerzen im Brustkorb, Herzrhythmusstörungen, *Angina pectoris*, Tachykardie

Gelegentlich: Flush, Palpitationen, Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärer Insult, vermutlich infolge eines übermäßigen Blutdruckabfalls bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)

Selten: Raynaud-Syndrom, Thrombosen und Embolien (infolge von Hämokonzentration – insbesondere bei älteren Patienten oder bei Vorliegen von Venenerkrankungen), nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Husten

Häufig: Dyspnoe

Gelegentlich: Rhinorrhö, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma

Selten: Lungeninfiltrate, Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem mit Schocksymptomatik), Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie

Sehr selten: akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Diarrhö, Bauchschmerzen

Gelegentlich: Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Anorexie, Reizmagen, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus, Flatulenz

Selten: Stomatitis/aphthöse Ulzerationen, Glossitis

Sehr selten: intestinales Angioödem

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Leberversagen, hepatische Nekrose (auch letal), Hepatitis (hepatozellulär oder cholestatisch), cholestatischer Ikterus, Cholezystitis (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Cholelithiasis)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Ausschlag (Exanthem); Überempfindlichkeit/Angioödem: Angioödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Gelegentlich: Diaphoresis, Pruritus, Urtikaria, Alopezie, Photosensibilisierung

Selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Purpura, kutaner Lupus erythematodes, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes, Erythrodermie, Pemphigus, anaphylaktische Reaktion

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Häufigkeit „nicht bekannt“: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)

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).

Es wurde über einen Symptomenkomplex berichtet, der mit einigen oder allen der folgenden Symptome einhergehen kann: Fieber, Serositis, Vaskulitis, Myalgie/Myositis, Arthralgie/Arthritis, positive ANA-Titer, erhöhte BSG,

Eosinophilie und Leukozytose. Hautausschlag, Photosensibilität oder andere dermatologische Manifestationen können auftreten.

Psoriasiforme Hautveränderungen und Onycholyse wurden unter ACE-Hemmer-Therapie beobachtet.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Muskelkrämpfe

Gelegentlich: Arthralgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen, Proteinurie

Selten: Oligurie, interstitielle Nephritis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Impotenz

Selten: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Asthenie

Häufig: Müdigkeit

Gelegentlich: Unwohlsein, Fieber

Untersuchungen

Häufig: Hyperkaliämie, Anstieg des Serumkreatinins

Gelegentlich: Anstieg des Serumharnstoffs, Hyponatriämie

Selten: Anstieg der Leberenzyme, Anstieg des Serumbilirubins

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

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Behandlung einer Überdosierung von Enalapril plus 10/25 - 1A-Pharma liegen keine spezifischen Informationen vor.

Symptome einer Überdosierung sind stark erniedrigter Blutdruck, Schock, Stupor, Bradykardie, Elektrolytstörungen und Nierenversagen. Die Therapie erfolgt symptomatisch und unterstützend. Die Behandlung mit Enalapril plus 10/25 - 1A-Pharma ist abubrechen und der Patient engmaschig zu überwachen. Als Maßnahmen werden vorgeschlagen: induziertes Erbrechen, Verabreichung von Aktivkohle und Laxanzien bei erst kurz zurückliegender Einnahme sowie Korrektur einer Dehydratation, Elektrolytentgleisung und Hypotonie mittels etablierter Verfahren.

Enalapril

Zur Überdosierung beim Menschen sind nur begrenzte Daten verfügbar.

Symptome

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

Mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern verbundene Symptome können u.a. sein: Kreislaufchock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angst und

Husten. Nach der Einnahme von 300 mg bzw. 440 mg 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. 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 und Natriumsulfat). Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei therapierefraktärer Bradykardie ist ein Schrittmacher indiziert. Die Vitalzeichen, Elektrolyt- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum sind kontinuierlich zu überwachen.

Hydrochlorothiazid

Die Anzeichen einer akuten Vergiftung stehen vor allem mit der Störung des Wasser- und Elektrolythaushalts (Hyponatriämie, Hypokaliämie, Hypochlorämie) in Beziehung.

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

Über gastrointestinale Störungen sowie ein Anstieg des Blut-Harnstoff-Stickstoffs (BUN) wurde berichtet. Es können Veränderungen der Serumelektrolyte auftreten, besonders bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung. Falls gleichzeitig auch Digitalis eingenommen wurde, können Herzrhythmusstörungen durch die Hypokaliämie verstärkt werden.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Diuretikum
ATC-Code: C09BA02

Wirkmechanismus

Enalapril

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

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

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum, das durch Hemmung der tubulären Rückresorption von Natrium im distalen Nephron wasseraustreibend und blutdrucksenkend wirkt.

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Enalapril/Hydrochlorothiazid-Kombination

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.

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 Harn beträgt die Resorption von Enalapril aus dem oral verabreichten Enalaprilmaleat etwa 60 %. Die Resorption von oralem Enalapril wird durch die Anwesenheit von Nahrung im Gastrointestinaltrakt nicht beeinflusst.

Verteilung

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

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

Stillzeit

Nach oraler Verabreichung von Einzeldosen zu 20 mg bei fünf Frauen postpartum betrug der Spitzenwert der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch nach vier bis sechs Stunden im Durchschnitt 1,7 µg/L (Bereich 0,54 bis 5,9 µg/L). Auch zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb von 24 Stunden betrugen im Durchschnitt die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalapril 1,7 µg/L (Bereich 1,2 bis 2,3 µg/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, betrugen die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch vier Stunden nach Einnahme 2 µg/L und etwa neun Stunden nach Einnahme 0,75 µg/L. 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 ($< 0,2 \mu\text{g/L}$).

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 einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance ≤ 30 ml/min) war die AUC etwa 8-mal größer. Bei einer Niereninsuffizienz in diesem Stadium ist die effektive Halbwertszeit von Enalaprilat nach Verabreichung mehrfacher Dosen Enalaprilmaleat verlängert; das Erreichen des Steady-state ist verzögert (siehe Abschnitt 4.2, Dosierung bei Patienten mit 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 %) im Harn ausgeschieden. Mindestens 61 % der oralen Dosis wird innerhalb 24 Stunden unverändert ausgeschieden.

Bei einer eingeschränkten Nierenfunktion oder Herzinsuffizienz, wie bei älteren Patienten, ist die renale Clearance von Hydrochlorothiazid vermindert und die Eliminationshalbwertszeit verlängert. Ältere Patienten zeigen auch erhöhte Plasmaspitzenkonzentrationen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
- Lactose-Monohydrat
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

- Maisstärke
- Natriumhydrogencarbonat
- Talkum
- Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in Aluminium/Aluminium-Blistern verpackt. Die Blister werden in Originalpackungen geschoben.

Originalpackungen mit 30, 50, 60 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH
Industriestraße 18
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-3030
E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

55382.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Dezember 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. April 2011

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig