

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Renitec plus 20 mg/6 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 20 mg Enalaprilmaleat und 6 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

1 Tablette enthält 147,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten.

Blaue, abgerundete dreieckförmige Tabletten mit der Prägung MSD 734 auf der einen und einem eingekerbten Dreieck auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie, die mit einem ACE-Hemmer als Monotherapie nicht ausreichend behandelt werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt eine Tablette täglich.

Vorbehandlung mit Diuretika

Nach der ersten Dosis von Renitec plus kann es zu einer symptomatischen Hypotonie kommen, insbesondere bei Patienten mit Flüssigkeits- oder Salzverlust aufgrund einer vorangegangenen Behandlung mit Diuretika. Daher soll die Diuretikatherapie 2-3 Tage vor Beginn einer Behandlung mit Renitec plus abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Da die Anfangsdosis von Enalapril bei leichter Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance > 30 ml/Min und < 80 ml/Min) bei 5 - 10 mg liegt, ist Renitec plus für diese Patienten nicht als Initialtherapie geeignet (siehe Abschnitt 4.4). Renitec plus ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/Min kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche

Aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit wird Renitec plus bei Kindern unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/Min).
- Anurie.
- Anamnestisch bekanntes angioneurotisches Ödem, das durch eine vorangegangene Therapie mit einem ACE-Hemmer bedingt wurde.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamid-Derivate.
- 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Schwere Leberfunktionsstörung.
- Die gleichzeitige Anwendung von Renitec plus 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. Mit der Anwendung von Renitec plus darf nicht früher als 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis von Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid

Hypotonie und Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushalts

Bei Patienten mit Hypertonie ohne Komplikationen wird symptomatische Hypotonie selten beobachtet. Bei hypertonen Patienten kommt es während der Therapie mit Renitec plus eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z. B. aufgrund einer Diuretika-Therapie, salzarter Diät, Durchfall oder Erbrechen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei solchen Patienten sind in geeigneten Abständen regelmäßig Serum-Elektrolyte zu bestimmen. Mit besonderer Aufmerksamkeit ist bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulären Erkrankungen vorzugehen, da bei diesen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder einem zerebralen Zwischenfall führen könnte. Bei Hypertonikern mit Herzinsuffizienz (mit oder ohne einhergehende Niereninsuffizienz) wurde symptomatische Hypotonie beobachtet.

Bei Auftreten einer Hypotonie ist der Patient flach hinzulegen und gegebenenfalls eine intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung zu verabreichen. Ein vorübergehender Blutdruckabfall stellt für die weitere Behandlung keine Gegenanzeige dar, die normalerweise problemlos fortgesetzt werden kann, sobald der Blutdruck nach Volumenauffüllung angestiegen ist.

Nierenfunktionsstörung

Renitec plus Tabletten dürfen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 80 ml/Min und > 30 ml/Min) solange nicht verabreicht werden, bis die Titration der Dosierung von Enalapril den Bedarf jener Dosis zeigt, die im vorliegenden Kombinationspräparat enthalten ist (siehe Abschnitt 4.2).

Bei manchen Hypertonikern ohne offensichtlich vorbestehender Nierenerkrankung kam es zu einem Anstieg von Serum-Harnstoff und -Kreatinin, wenn Enalapril gleichzeitig mit einem Diuretikum gegeben wurde (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Enalaprilmaleat, Nierenfunktionsstörungen; Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen in Abschnitt 4.4). In diesen Fällen ist die Therapie mit Renitec plus abzusetzen. In diesen Situationen besteht die Möglichkeit einer zugrundeliegenden Nierenarterienstenose (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Enalaprilmaleat, Renovaskuläre Hypertonie in Abschnitt 4.4).

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.

Hyperkaliämie

Unter der Kombination von Enalapril und einem niedrig dosierten Diuretikum kann ein mögliches Auftreten einer Hyperkaliämie nicht ausgeschlossen werden (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Enalaprilmaleat; Hyperkaliämie im Abschnitt 4.4).

Lithium

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

Lactose

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

Natrium

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

Enalaprilmaleat

Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

Wie alle Vasodilatoren sind ACE-Hemmer bei Patienten mit einer linksventrikulären Klappenobstruktion und Ausflussbehinderung mit besonderer Vorsicht anzuwenden. Bei Kreislaufchock und hämodynamisch signifikanter Ausflussbehinderung ist die Anwendung zu vermeiden.

Nierenfunktionsstörung

Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zugrundeliegenden Nierenerkrankungen, einschließlich Nierenarterienstenose, wurde über Nierenversagen im Zusammenhang mit der Anwendung von Enalapril berichtet. Bei rechtzeitiger Diagnose und entsprechender Therapie ist ein Nierenversagen aufgrund einer Behandlung mit Enalapril normalerweise reversibel (siehe Abschnitt 4.2 und Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen; Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen im Abschnitt 4.4).

Renovaskuläre Hypertonie

Bei Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere besteht unter ACE-Hemmer-Therapie ein erhöhtes Risiko für Blutdruckabfall oder Niereninsuffizienz. 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 und Kontrolle der Nierenfunktion einzuleiten.

Nierentransplantation

Es gibt keine Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit frischer Nierentransplantation mit Enalapril. Daher wird die Behandlung mit Enalapril nicht empfohlen.

Hämodialyse-Patienten

Die Anwendung von Enalapril ist bei Patienten, die eine Dialyse aufgrund eines Nierenversagens benötigen, nicht indiziert. 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.

Leberversagen

Selten wurde während einer Behandlung mit ACE-Hemmern ein Syndrom beobachtet, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt und bis zur fulminanten hepatischen Nekrose (manchmal mit letalem Ausgang) fortschreitet. Der Pathomechanismus dieses Syndroms ist unklar. Patienten, die unter ACE-Hemmern einen Ikterus oder einen deutlichen Anstieg der Leberenzyme entwickeln, müssen den ACE-Hemmer absetzen und entsprechend behandelt werden (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Hydrochlorothiazid, Lebererkrankungen im Abschnitt 4.4).

Neutropenie/Agranulozytose

Während einer Therapie mit ACE-Hemmern wurde über Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne besondere Risikofaktoren tritt selten eine Neutropenie auf. Enalapril ist bei Patienten mit Kollagenosen mit Gefäßbeteiligung, einer Behandlung mit Immunsuppressiva, Allopurinol, Procainamid oder bei Vorliegen mehrerer dieser Risikofaktoren mit äußerster Vorsicht anzuwenden, insbesondere bei vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Bei manchen dieser Patienten traten schwere Infektionen auf, die in einigen Fällen auch nicht auf intensive Antibiotika-Therapie ansprachen. Wird Enalapril von solchen Patienten eingenommen, ist eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl angeraten und die Patienten sind anzuweisen, ihren Arzt über jegliches Anzeichen einer Infektion zu informieren.

Hyperkaliämie

ACE-Inhibitoren können eine Hyperkaliämie verursachen, da sie die Freisetzung von Aldosteron hemmen. Der Effekt ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion normalerweise nicht signifikant. Allerdings kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder bei Patienten die Kalium-Ergänzungsmittel (inklusive Salzsubstitution), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol, auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt, und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor Blocker einnehmen, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor Blocker müssen bei Patienten, die ACE-Inhibitoren einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden, und die Nierenfunktion muss überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Hypoglykämie

Diabetiker, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, und eine ACE-Hemmer-Therapie beginnen, müssen darauf hingewiesen werden, genauestens auf Anzeichen einer Hypoglykämie zu achten, insbesondere während des ersten Monats der gleichzeitigen Anwendung (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Hydrochlorothiazid, Metabolische und endokrine Wirkungen im Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem

Über angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurde bei Patienten unter einer Behandlung mit ACE-Hemmern, einschließlich Enalaprilmaleat, berichtet. Dies kann zu jedem Zeitpunkt der Therapie auftreten. In solchen Fällen ist Renitec plus sofort abzusetzen und der Patient sorgfältig zu überwachen, um eine vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung aus der Klinik sicherzustellen. Selbst in Fällen, bei denen die Schwellung nur auf die Zunge begrenzt ist (ohne Atembeschwerden), kann ein längerer Beobachtungszeitraum erforderlich sein, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden nicht ausreichend sein kann.

Sehr selten wurde über Todesfälle als Folge von Angioödem berichtet, die mit Kehlkopf- und Zungenödem assoziiert waren. Bei Patienten, bei denen Zunge, Glottis oder Larynx beteiligt sind, insbesondere solche nach Operationen in den Atemwegen, ist eine Atemwegsobstruktion wahrscheinlich. Sobald Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sodass eine Atemwegsobstruktion droht, ist unverzüglich eine geeignete Therapie einzuleiten, wie subkutane Gabe einer Adrenalin-Lösung 1:1000 (0,3 ml–0,5 ml) und/oder Maßnahmen zur Sicherung der Durchgängigkeit der Atemwege.

Im Vergleich zu Patienten mit weißer Hautfarbe wurde bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe eine höhere Inzidenz von Angioödem unter ACE-Hemmern berichtet. Jedoch scheinen Patienten mit schwarzer Hautfarbe allgemein ein höheres Risiko für Angioödem zu haben.

Patienten mit anamnestisch bekanntem, nicht durch einen ACE-Hemmer ausgelöstem, Angioödem können ein erhöhtes Risiko für ein Angioödem haben, wenn sie einen ACE-Hemmer erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Inhibitoren mit Sacubitril/Valsartan ist, aufgrund eines erhöhten Risikos für Angioödem, kontraindiziert. Die Therapie mit Sacubitril/Valsartan darf nicht früher als 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis Renitec plus begonnen werden. Die Therapie mit Renitec plus darf nicht früher als 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Inhibitoren mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B., Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko für Angioödem (Schwellung der Atemwege oder der Zunge, mit oder ohne Atembeschwerden) führen (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten, die bereits einen ACE-Inhibitor einnehmen, ist die Einnahme von Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B., Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin mit Vorsicht zu beginnen.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte
Selten kam es während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers zu lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen. Diese Reaktionen konnten durch eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit dem ACE-Hemmer vor jeder Desensibilisierung vermieden werden.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese
Selten kam es bei Patienten, die einen ACE-Hemmer einnahmen, während einer Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Apherese mit Dextransulfat zu lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen. Diese Reaktionen konnten durch eine vorübergehende Unterbrechung der ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese vermieden werden.

Husten

In Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Typischerweise ist der Husten unproduktiv, hartnäckig und klingt nach Absetzen der Therapie ab. Bei der Differentialdiagnose des Hustens ist ein durch ACE-Hemmer induzierter Husten in Erwägung zu ziehen.

Operation/Anästhesie

Enalapril hemmt die Bildung von Angiotensin II und beeinträchtigt damit bei Patienten, die einer umfassenderen Operation unterzogen werden oder eine Narkose mit Substanzen, die den Blutdruck senken, erhalten, die Fähigkeit zur Kompensation über das Renin-Angiotensin-System. Eine Hypotonie, die aufgrund dieses Mechanismus auftritt, kann durch Volumensubstitution korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft darf eine Therapie mit ACE-Hemmern nicht begonnen werden. Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, sind auf eine alternative Behandlung zur

Blutdrucksenkung umzustellen, für die eine sichere Anwendung während der Schwangerschaft nachgewiesen ist, außer die Fortsetzung der Therapie mit ACE-Hemmern wird als unbedingt erforderlich erachtet. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, muss die Behandlung mit ACE-Hemmern sofort abgesetzt werden und gegebenenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Ethnische Unterschiede

Wie andere ACE-Hemmer auch, senkt Enalapril offenbar bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe den Blutdruck weniger stark als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe, vermutlich deshalb, weil bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe und Hypertonie die Prävalenz niedriger Plasma-Renin-Spiegel höher ist.

Hydrochlorothiazid

Nierenfunktionsstörung

Thiazide können für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion als Diuretika ungeeignet sein und sie sind bei einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/Min oder darunter (d.h. bei mäßiggradiger bis schwerer Niereninsuffizienz) unwirksam (siehe Abschnitt 4.2 und Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen; Enalaprilmaleat, Nierenfunktionsstörungen im Abschnitt 4.4).

Lebererkrankungen

Thiazide sind bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progredienten Lebererkrankungen mit besonderer Vorsicht anzuwenden, da hier bereits geringfügige Änderungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts ein Leberkoma auslösen können (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Enalaprilmaleat, Leberversagen im Abschnitt 4.4).

Metabolische und endokrine Wirkungen

Die Therapie mit Thiaziden kann die Glucose Toleranz beeinträchtigen. Dosisanpassung von antidiabetischen Wirkstoffen einschließlich Insulin könnte indiziert sein (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Enalapril Maleat, Diabetiker im Abschnitt 4.4).

Ein Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridwerte kann mit einer Thiazid-Diuretika Therapie in Zusammenhang gebracht werden. Bei einer Dosis von 12,5 mg Hydrochlorothiazid wurde ein minimaler Effekt bzw. kein Effekt beobachtet. Zusätzlich wurde in klinischen Studien mit 6 mg Hydrochlorothiazid über keine klinisch relevanten Wirkungen auf Glucose, Cholesterin, Triglyzeride, Natrium, Magnesium oder Kalium berichtet.

Eine Therapie mit Thiaziden ist bei bestimmten Patienten mit der Entwicklung von Hyperurikämie und/oder Gicht assoziiert. Diese Auswirkung auf eine Hyperurikämie scheint dosisabhängig zu sein und ist bei der in Renitec plus enthaltenen Dosis von 6 mg Hydrochlorothiazid klinisch nicht relevant. Zusätzlich kann Enalapril die Ausscheidung von Harnsäure im Urin steigern und so die hyperurikämische Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Bei allen Patienten unter Diuretikatherapie sind die Serum-Elektrolyte in geeigneten Abständen zu bestimmen.

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

Obwohl sich während einer Behandlung mit Thiazid-Diuretika eine Hyperkaliämie entwickeln kann, kann die gleichzeitige Gabe von Enalapril die diuretikainduzierte Hypokaliämie vermindern. Das

Risiko für eine Hypokaliämie ist erhöht bei Patienten mit Leberzirrhose, Patienten, die eine beschleunigte Diurese durchmachen, Patienten mit unzureichender oraler Aufnahme von Elektrolyten sowie Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Bei heißem Wetter kann es bei Patienten mit Ödemen zu einer Hyponatriämie kommen. Der Chloridmangel ist normalerweise nur leicht und bedarf keiner Behandlung.

Es kann unter Thiaziden zu einer Verminderung der Kalziumausscheidung im Urin kommen, wodurch eine intermittierende und leichte Erhöhung des Serum-Kalziums bedingt werden kann, ohne dass Störungen des Kalzium-Metabolismus vorhanden sind. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann auch ein Hinweis auf einen verdeckten Hyperparathyreoidismus sein. Vor Durchführung eines Tests zur Nebenschilddrüsenfunktion sind Thiazide abzusetzen.

Es zeigte sich, dass Thiazide die Ausscheidung von Magnesium im Urin erhöhen, wodurch es zu Hypomagnesiämie kommen kann.

Augenerkrankungen

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. Zu den Symptomen gehören akutes Auftreten verminderter Sehschärfe oder Augenschmerzen, typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu dauerhaftem Verlust der Sehkraft führen. Als Sofortmaßnahme ist die Einnahme des Arzneimittels so rasch wie möglich zu beenden. Eine unverzügliche medizinische Versorgung oder gegebenenfalls chirurgische Behandlung sollte bei unkontrollierbarem Augeninnendruck in Betracht gezogen werden. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms stellen möglicherweise eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte dar.

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 Renitec plus 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.

Anti-Doping-Test

Das in diesem Arzneimittel enthaltene Hydrochlorothiazid kann ein positives Analyseergebnis in einem Anti-Doping-Test ergeben.

Überempfindlichkeit

Bei Patienten, die Thiazide erhalten, können sowohl mit als auch ohne anamnestisch bekannte Allergien oder Asthma bronchiale Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Während der Gabe von Thiaziden wurde über eine Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes berichtet.

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 Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid

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

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

Andere Antihypertensiva

Die gleichzeitige Gabe von Enalapril und Hydrochlorothiazid mit diesen Arzneimitteln, kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärken. Die gleichzeitige Gabe von Nitroglyzerin und anderen Nitraten oder Vasodilatoren kann eine weitere Blutdrucksenkung bewirken.

Lithium

Während der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und Lithium wurde über reversible Anstiege der Lithium-Konzentrationen im Serum und toxische Wirkungen berichtet. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika kann die Lithium-Konzentrationen im Serum und damit das Risiko für eine Lithium-Toxizität durch ACE-Hemmer erhöhen.

Die Anwendung von Renitec plus mit Lithium wird daher nicht empfohlen, aber wenn diese Kombination erforderlich ist, ist eine sorgfältige Überwachung der Lithium-Konzentrationen im Serum erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-steroidale antiinflammatorisch wirksame Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer

Nicht-steroidale antiinflammatorisch wirksame Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer können die Wirkung von Diuretika oder von anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln vermindern. Daher kann die antihypertensive Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, ACE-Hemmern und Diuretika durch NSAIDs einschließlich selektive COX-2-Hemmer beeinträchtigt werden.

Die gleichzeitige Gabe von NSAIDs (einschließlich COX-2 Hemmer) und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder ACE-Hemmern bewirkt einen additiven Effekt im Bezug auf einen Anstieg von Serum-Kalium und kann damit zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Effekte sind normalerweise reversibel. Selten kann es jedoch zu akutem Nierenversagen kommen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (wie ältere Patienten oder Patienten mit Volumenmangel einschließlich jener unter einer Therapie mit einem Diuretikum). Daher ist diese Kombination nur mit Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu verabreichen.

Enalaprilmaleat

Arzneimittel, die das Risiko von Angioödemem erhöhen

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Inhibitoren mit Sacubitril/Valsartan ist, aufgrund eines erhöhten Risikos für Angioödemem, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Inhibitoren mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B., Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko für die Angioödeme führen (siehe Abschnitt 4.4).

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate oder andere Arzneimittel, die zu einem Anstieg der Serum-Kalium Werte führen können

Obwohl Serumkalium für gewöhnlich innerhalb der Normalwerte bleibt, kann bei manchen Patienten, die mit Renitec plus behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzergänzungsmittel, können zu einem signifikanten Anstieg von Serumkalium führen. Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung von Renitec plus mit anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg der Serumkalium Werte führen können, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), geboten, da Trimethoprim dafür bekannt ist, als kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid, zu wirken. Deshalb ist die Kombination der oben genannten Arzneimittel mit Renitec plus nicht empfohlen. Wird eine gleichzeitige Anwendung als notwendig erachtet, muss diese mit Vorsicht und unter häufiger Überprüfung des Serumkalium erfolgen.

Ciclosporin

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

Heparin

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

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

Eine vorangegangene Diuretika-Therapie mit hohen Dosen kann zu Volumenmangel und damit zu einem Risiko für Hypotonie bei Einleitung der Behandlung mit Enalapril führen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Dieser hypotensive Effekt kann durch Absetzen des Diuretikums, einem Ausgleich des Volumenmangels oder Aufnahme von Kochsalz vermindert werden.

Trizyklische Antidepressiva/Neuroleptika/Anästhetika

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Narkosemittel, trizyklischer Antidepressiva und Neuroleptika mit ACE-Hemmern kann zu einem verstärkten Blutdruckabfall führen (siehe Abschnitt 4.4).

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern abschwächen (siehe Abschnitt 4.5).

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 für eine Hypoglykämie besteht. Diese Fälle treten offenbar vor allem in den ersten Wochen der Kombinationsbehandlung auf sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5).

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und Betablocker

Enalapril kann gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (in kardiologischen Dosierungen), Thrombolytika und Betablockern problemlos angewendet werden.

Gold

Über nitritoide Reaktionen (deren Symptome beinhalten plötzliche Hitzewallungen im Gesicht, Übelkeit, Erbrechen und Blutdruckabfall) wurde selten bei Patienten berichtet, die gleichzeitig eine

Therapie mit injizierbarem Gold (Natrium-Aurothiomalat) und eine ACE-Hemmer-Therapie, einschließlich Enalapril, erhielten.

Hydrochlorothiazid

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

Thiazide können das Ansprechen auf Tubocurarin erhöhen.

Alkohol, Barbiturate oder Opioid-Analgetika

Eine Potenzierung einer orthostatischen Hypotonie kann auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

Antidiabetika (Orale Substanzen und Insulin)

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

Colestyramin und Colestipol-Harze

Die Resorption von Hydrochlorothiazid ist in Gegenwart anionischer Austauscherharze vermindert. Einzeldosen von Colestyramin oder Colestipol-Harzen binden Hydrochlorothiazid und vermindern dessen Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt um bis zu 85 % bzw. 43 %.

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

Erhöhtes Risiko für Torsades de pointes.

Digitalisglykoside

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

Corticosteroide, ACTH

Gesteigerter Elektrolytverlust, insbesondere Hypokaliämie.

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

Hydrochlorothiazid kann einen Kalium- und/oder Magnesiumverlust erhöhen.

Katecholamine (z.B. Noradrenalin)

Die Wirkung von Katecholaminen kann vermindert sein (siehe Abschnitt 4.5).

Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat)

Thiazide können die renale Ausscheidung zytotoxischer Arzneimittel vermindern und deren myelosuppressive Wirkung potenzieren.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

ACE Hemmer:

Die Behandlung mit ACE-Hemmern während des ersten Trimenons der Schwangerschaft wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). ACE-Hemmer sind während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Epidemiologische Beweise zum Risiko für eine Teratogenität nach Exposition mit einem ACE-Hemmer während des 1. Trimenons der Schwangerschaft waren nicht aussagekräftig, jedoch kann ein leichter Anstieg des Risikos nicht ausgeschlossen werden.

Sofern die Fortführung einer Therapie mit ACE-Hemmern nicht als unbedingt notwendig erachtet wird, sind Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit bewährtem Sicherheitsprofil zur Anwendung in der Schwangerschaft umzustellen. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit ACE-Hemmern umgehend beendet werden und, falls angezeigt, sollte eine alternative Therapie eingeleitet werden.

Es ist bekannt, dass eine ACE-Hemmer Exposition während des 2. und 3. Trimenons beim Menschen fetotoxisch wirkt (Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligohydramnion, verlangsamte Ossifikation der Schädelknochen) und zu toxischen Effekten beim Neugeborenen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) führt (siehe Abschnitt 5.3). Oligohydramnie, vermutlich infolge einer verringerten Nierenfunktion des Fetus, wurde berichtet, welche zu Kontrakturen der Extremitäten, kraniofazialen Fehlbildungen und zur Entstehung einer Lungenhypoplasie führen kann.

Kam es ab dem 2. Trimenon zu einer Exposition mit einem ACE-Hemmer, werden Ultraschalluntersuchungen zur Kontrolle der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Neugeborene, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sind hinsichtlich einer Hypotonie engmaschig zu überwachen (siehe 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 Trimenon. Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen sind unzureichend.

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

Hydrochlorothiazid soll nicht bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie angewendet werden, da ein Risiko für verringertes Plasmavolumen und plazentare Minderperfusion ohne einen Nutzen für den Verlauf der Erkrankung besteht.

Hydrochlorothiazid darf nicht bei schwangeren Frauen mit essentieller Hypertonie verwendet werden, ausgenommen in jenen seltenen Fällen, in denen keine alternative Behandlung angewendet werden kann.

Stillzeit

Enalapril:

Begrenzte pharmakokinetische Daten zeigen sehr geringe Konzentrationen in der Muttermilch (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen klinisch irrelevant zu sein scheinen, wird die Anwendung von Renitec plus in der Stillzeit bei Frühgeborenen und in den ersten Wochen nach der Geburt nicht empfohlen, da ein hypothetisches Risiko für kardiovaskuläre und renale Wirkungen besteht und nicht genügend klinische Erfahrungen vorliegen. Bei älteren Säuglingen kann die Anwendung von Renitec plus in der Stillzeit in Betracht gezogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter unabdingbar ist und das Kind hinsichtlich jeglicher unerwünschter Wirkungen überwacht wird.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid geht in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Thiazide, die in hohen Dosen zu einer intensiven Diurese führen, können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von Renitec plus in der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wird Renitec plus in der Stillzeit angewendet, sollten die Dosen so gering als möglich gehalten werden.

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 (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Renitec plus wird in der Regel gut vertragen. Die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren im Allgemeinen mild und vorübergehend und erforderten in den meisten Fällen keine Unterbrechung der Behandlung.

Die häufigsten in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Husten.

Über folgende Nebenwirkungen wurde mit Enalapril oder Hydrochlorothiazid alleine in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet:

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Renitec plus

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100; < 1/10)	Gelegent- lich (≥ 1/1.000; <1/100)	Selten (≥1/10.000; < 1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt (auf Grund- lage der verfügbaren Daten nicht abschätz- bar)
Gutartige, böartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						Nicht- melano- zytärer Hautkrebs (Basalzell- karzinom und Platten- epithel- karzinom)
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems			Anämie (einschließ- lich aplastischer und hämo- lytischer Anämie)	Neutropenie, Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit, Thrombo- zytopenie, Agranulo- zytose, Knochen- marks- depression, Leukopenie, Panzytopenie, Lymph- adenopathie, Autoimmun- erkrankungen		
Endokrine Erkrankungen						Syndrom der inadäquaten anti- diuretischen Hormon Sekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Hypo- kaliämie, Anstieg der Werte von Cholesterin und Tri- glyzeriden, Hyper- urikämie	Hypogly- kämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypo- magnesämie, Gicht**	Anstieg der Blutglucose	Hyper- kalzämie (siehe Abschnitt 4.4)	

Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen		Kopfschmerzen, Depression, Synkope, Geschmacksstörungen	Verwirrheitszustände, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Parästhesien, Vertigo, Libidoverlust**	abnorme Träume, Schlafstörungen, Parese (aufgrund von Hypokaliämie)		
Augenerkrankungen	Ver-schwommenes Sehen					Aderhauterguss
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths			Tinnitus			
Herz- und Gefäßerkrankungen	Schwindel	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie	Flush, Palpitationen, Myokardinfarkt oder zerebraler Insult*, vermutlich infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei Patienten mit hohem Risiko (siehe Abschnitt 4.4)	Raynaud-Syndrom		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Dyspnoe	Rhinorrhö, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma	pulmonale Infiltrate, Atemwegserkrankungen (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem), Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)	

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit	Diarrhö, Schmerzen im Abdomen	Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Appetitlosigkeit, Magenreizung, trockener Mund, peptisches Ulkus, Blähungen**	Stomatitis/aphthöse Ulzerationen, Glossitis	intestinales Angio-ödem	
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberversagen, hepatische Nekrose (auch letal), Hepatitis (hepatozellulär oder cholestatisch), Gelbsucht, Cholezystitis (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Cholelithiasis)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag (Exanthem), Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem: angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4)	Diaphoresis, Pruritus, Urtikaria, Alopezie	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Purpura, kutaner Lupus erythematoses, Erythrodermie, Pemphigus		Ein Symptomenkomplex wurde berichtet, der mit einigen oder allen der folgenden Nebenwirkungen einhergehen kann: Fieber, Serositis, Vaskulitis, Myalgie/Myositis, Arthralgie/Arthritis, positive ANA-Titer, erhöhte BSG, Eosinophilie und Leukozytose. Hautaus-

						schlag, Photosen- sibilität oder andere dermatolo- gische Manifesta- tionen können auftreten.
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochener- krankungen		Muskel- krämpfe***	Arthralgie**			
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege			Nierenfun- ktions- störung, Nierenver- sagen, Proteinurie	Oligurie, interstitielle Nephritis		
Erkrankungen der Geschlechtsor- gane und der Brustdrüse			Impotenz	Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verab- reichungsort	Asthenie	Schmerzen im Brustkorb, Müdigkeit	Unwohlsein, Fieber			
Unter- suchungen		Hyperka- liämie, Anstieg von Serum- Kreatinin	Anstieg von Serum- Harnstoff, Hyponatri- ämie	Anstieg der Leberenzyme, Anstieg von Serum- Bilirubin		

*Die Häufigkeit war in klinischen Studien mit jener von Placebo bzw. der aktiven Kontrollgruppe vergleichbar.

**Beobachtet nur bei Hydrochlorothiazid Dosen von 12,5 mg und 25 mg.

***Häufig traten Muskelkrämpfe nur bei Hydrochlorothiazid Dosen von 12,5 mg und 25 mg auf, gelegentlich bei Hydrochlorothiazid Dosen von 6 mg.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie

ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,
Traisengasse 5, 1200 Wien,
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
<http://www.basg.gv.at/>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Information zur Behandlung einer Überdosierung mit Renitec plus. Die Therapie erfolgt symptomorientiert und unterstützend. Die Behandlung mit Renitec plus ist abubrechen und der Patient engmaschig zu überwachen. Als Maßnahmen werden vorgeschlagen: induziertes Erbrechen, Verabreichung von Aktivkohle und Laxantien bei erst kurz zurückliegender Einnahme und Korrektur einer Dehydratation, Elektrolytentgleisung und Hypotonie mittels Standardmaßnahmen.

Enalaprilmaleat

Die wesentlichsten, bisher bekannten Symptome einer Überdosierung sind ausgeprägte Hypotonie, die etwa 6 Stunden nach der Tabletteneinnahme beginnt und mit einer gleichzeitigen Blockade des Renin-Angiotensin-Systems assoziiert ist, und Stupor. Im Zusammenhang mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern können als weitere Symptome Kreislaufversagen, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angstgefühl und Husten auftreten. Im Vergleich zu therapeutischen Dosen wurden nach Einnahme von 300 bzw. 440 mg Enalaprilmaleat 100- bzw. 200-mal höhere Serum-Enalaprilspiegel gemessen.

Die empfohlene Therapie einer Überdosierung ist die Infusion physiologischer Kochsalzlösung. Im Fall eines Blutdruckabfalls 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. Wurden die Tabletten erst kurz zuvor eingenommen, sind Maßnahmen zur Elimination von Enalaprilmaleat zu treffen (z. B. Erbrechen, Magenspülung, Anwendung von Adsorbentien und Natriumsulfat).

Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem Körperkreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei therapierefraktärer Bradykardie ist ein Schrittmacher indiziert. Die Vitalparameter, Elektrolyt- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum sind kontinuierlich zu überwachen.

Hydrochlorothiazid

Die am häufigsten beobachteten subjektiven und objektiven Symptome sind bedingt durch Elektrolytverluste (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydratation infolge exzessiver Diurese. Wurde gleichzeitig auch Digitalis eingenommen, können Herzrhythmusstörungen durch die Hypokaliämie verstärkt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Enalapril und Diuretika; ATC-Code: C 09 BA 02

Renitec plus (Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid) ist eine Kombination eines ACE-Hemmers (Enalaprilmaleat) und eines Diuretikums (Hydrochlorothiazid), die in der Hypertonie-Behandlung wirksam ist. Das Angiotensin Converting Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-dipeptidase, die die Umwandlung von Angiotensin I in die pressorisch wirkende Substanz Angiotensin II katalysiert. Nach Resorption wird Enalapril zu Enalaprilat hydrolysiert, das das ACE hemmt. Die ACE-Hemmung führt zu einer Verminderung der Plasmakonzentration von Angiotensin II, wodurch ein Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität (infolge des Wegfalls der negativen Rückkopplung für die Reninfreisetzung) und eine

Verminderung der Aldosteronsekretion bewirkt werden. Hydrochlorothiazid ist ein Diuretikum und Antihypertonikum, das einen Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität bewirkt. Der Mechanismus der blutdrucksenkenden Wirkung der Thiazide ist nicht bekannt. Hydrochlorothiazid hat im Allgemeinen keine Wirkung auf den normalen Blutdruck.

Renitec plus hat eine blutdrucksenkende und diuretische Wirkung. Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid werden sowohl als Einzelsubstanzen als auch gemeinsam in der Behandlung der Hypertonie eingesetzt. Obwohl es unter 6 mg Hydrochlorothiazid alleine noch zu keiner klinisch signifikanten Blutdrucksenkung im Vergleich zu Placebo kommt, wird eine klinisch synergistische Wirkung auf den Blutdruck erzielt, wenn 6 mg Hydrochlorothiazid mit Enalapril kombiniert werden. Die blutdrucksenkende Wirkung von Renitec plus ist signifikant höher als jene nach alleiniger Gabe von Enalapril. Darüber hinaus hält die blutdrucksenkende Wirkung von Renitec plus mindestens 24 h an.

Das ACE ist mit Kininase II identisch. Daher kann Enalapril auch den Abbau des stark vasodepressorisch wirkenden Peptids Bradykinin blockieren. Allerdings ist die Rolle dieses Effekts für die therapeutischen Wirkungen von Enalapril noch nicht geklärt.

Wirkmechanismus

Während man annimmt, dass der Mechanismus, durch den Enalapril den Blutdruck senkt, primär eine Unterdrückung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ist, wirkt Enalapril auch bei Patienten mit low-renin-Hypertonie blutdrucksenkend.

Pharmakodynamische Wirkungen

Enalapril bewirkt bei Hypertonikern eine Senkung der Blutdruckwerte sowohl im Liegen als auch im Stehen ohne nennenswerten Anstieg der Herzfrequenz.

Eine symptomatische orthostatische Hypotonie ist selten. Bei manchen Patienten kann es mehrere Wochen dauern bis der Blutdruck optimal gesenkt ist. Ein abruptes Absetzen von Enalapril bedingt keinen raschen Anstieg des Blutdrucks.

Eine wirksame Hemmung der ACE-Aktivität tritt im Allgemeinen 2 – 4 h nach oraler Gabe einer Einzeldosis Enalapril ein. Die blutdrucksenkende Wirkung setzt normalerweise nach 1 h ein, und die maximale Blutdrucksenkung tritt 4 – 6 h nach Gabe ein. Die Wirkdauer ist dosisabhängig. In den empfohlenen Dosierungen werden die antihypertensiven und hämodynamischen Wirkungen jedoch mindestens 24 h aufrechterhalten.

In hämodynamischen Untersuchungen zu Enalapril bei Patienten mit essentieller Hypertonie wurde die Blutdrucksenkung von einer Senkung des peripheren arteriellen Widerstandes mit erhöhtem Herzminutenvolumen und unveränderter oder geringfügig veränderter Herzfrequenz begleitet. Nach Gabe von Enalapril war der renale Blutfluß erhöht, wobei die glomeruläre Filtrationsrate unverändert blieb. Es gab keine Anzeichen einer Natrium- oder Wasserretention. Bei Patienten mit niedriger glomerulärer Filtrationsrate war die GFR im Allgemeinen erhöht.

Die blutdrucksenkende Behandlung mit Enalapril führt zu einer signifikanten Rückbildung einer linksventrikulären Hypertrophie unter Aufrechterhaltung der linksventrikulären systolischen Auswurfleistung.

Die Wirkung einer fixen Kombination von Enalapril und Hydrochlorothiazid auf Morbidität und Mortalität wurde nicht untersucht.

Duale Blockade

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).

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

Resorption

Enalaprilmaleat wird nach der Einnahme rasch resorbiert, mit einer Spitzenkonzentration von Enalapril im Serum innerhalb einer Stunde. Anhand der Wiederfindungsrate im Urin beträgt das Ausmaß der Resorption von Enalapril ca. 60 % nach oraler Gabe von Enalaprilmaleat. Die Resorption von Enalapril wird nicht durch vorhandene Nahrung im Magen-Darmtrakt beeinflusst.

Nach Resorption wird Enalapril rasch und weitgehend vollständig zu Enalaprilat, einem hochwirksamen ACE-Hemmer, hydrolysiert. Spitzenkonzentrationen von Enalaprilat im Serum treten 3 – 4 h nach oraler Gabe von Enalaprilmaleat auf. Hauptsächlich werden Enalaprilat (ca. 40 % einer Dosis) sowie unverändertes Enalapril im Urin wiedergefunden. Abgesehen von der Umwandlung zu Enalaprilat gibt es keine Hinweise für einen signifikanten Metabolismus von Enalapril. Der Serum-Konzentrationsverlauf von Enalaprilat weist eine lange terminale Phase auf, die scheinbar mit der Bindung an ACE in Zusammenhang steht. Bei Probanden mit normaler Nierenfunktion wurde im Serum der Steady state der Enalaprilat-Konzentration nach 4-tägiger Behandlung erreicht. Das Ausmaß der Resorption und der Hydrolyse von Enalapril ist für die verschiedenen Dosierungen innerhalb der empfohlenen therapeutischen Dosis ähnlich.

Verteilung

Innerhalb der Konzentrationen, die therapeutisch relevant sind, liegt die Bindung von Enalaprilat an humane Plasmaproteine nicht über 60 %.

Biotransformation

Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, sondern rasch über die Nieren ausgeschieden.

Elimination

Enalaprilat wird vorwiegend renal ausgeschieden. Hauptsächlich werden im Urin Enalaprilat (ca. 40 % einer Dosis) sowie unverändertes Enalapril (ca. 20 %) wiedergefunden. Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, sondern rasch über die Nieren ausgeschieden. Mindestens 61 % einer oralen Dosis werden innerhalb von 24 h unverändert ausgeschieden.

Nierenfunktionsstörung

Die Enalapril- und Enalaprilat-Exposition ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz erhöht.

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 40-60 ml/Min) war die AUC von Enalaprilat im Steady state nach der Anwendung von 5 mg/Tag ca. doppelt so groß wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance \leq 30 ml/Min) war die AUC ca. achtmal größer. Nach Mehrfachgabe von Enalaprilmaleat ist bei Niereninsuffizienz in diesem Stadium die effektive Halbwertszeit von Enalaprilat verlängert und der Steady state wird verzögert erreicht (siehe Abschnitt 4.2).

Enalaprilat lässt sich durch Hämodialyse aus dem Körper-Kreislauf entfernen. Enalaprilat ist mit einer Rate von 62 ml/Min dialysierbar.

Stillzeit

4 bis 6 Stunden nach der Einnahme einer oralen Einzeldosis von 20 mg betrug bei fünf Frauen nach der Geburt die durchschnittliche Spitzenkonzentration von Enalapril in der Muttermilch 1,7 Mikrogramm/l (Bereich 0,54 bis 5,9 Mikrogramm/l). Die durchschnittliche Spitzenkonzentration von Enalaprilat lag bei 1,7 Mikrogramm/l (Bereich 1,2 bis 2,3 Mikrogramm/l); diese Spitzenkonzentrationen traten im Zeitraum von 24 Stunden zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf.

Wenn man die Spitzenkonzentrationen in der Muttermilch heranzieht, würde ein Säugling, der ausschließlich gestillt wird, maximal 0,16 % der maternalen, gewichtsangepassten Dosis aufnehmen.

Eine Frau, die über 11 Monate täglich 10 mg Enalapril einnahm, hatte in der Muttermilch 4 Stunden nach der Einnahme Spitzenkonzentrationen von Enalapril von 2 Mikrogramm/l und nach ungefähr 9 Stunden nach der Einnahme Spitzenkonzentrationen von Enalaprilat von 0,75 Mikrogramm/l.

Die in der Milch über 24 Stunden gemessene Gesamtmenge von Enalapril betrug 1,44 Mikrogramm/l bzw. 0,63 Mikrogramm/l für Enalaprilat.

Enalaprilatspiegel in der Muttermilch waren bei einer Mutter nach einer oralen Einzeldosis von 5 mg Enalapril und bei zwei Müttern nach einer oralen Einzeldosis von 10 mg 4 Stunden nach der Einnahme nicht mehr nachweisbar ($< 0,2$ Mikrogramm/l); die Enalaprilspiegel wurden nicht bestimmt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den präklinischen Daten die auf konventionellen Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität und Kanzerogenität basieren, zeigten sich keine Hinweise auf ein besonderes Risiko für Menschen. Entsprechend den Studien zur

Reproduktionstoxizität hat Enalapril keine Wirkungen auf die Fruchtbarkeit und Fortpflanzung bei Ratten und wirkt nicht teratogen. In einer Studie, in der weibliche Ratten Enalapril vor der Paarung und während der Gestationszeit erhielten, kam es während der Säugeperiode zu einer erhöhten Todesrate bei den Jungtieren. Es zeigte sich, dass die Substanz die Plazentaschranke passiert und in die Muttermilch übertritt. Die Substanzklasse der ACE-Hemmer wirkt nachweislich fetotoxisch (Schädigung und/oder Tod des Feten), wenn sie im 2. oder 3. Trimenon eingenommen werden. Hydrochlorothiazid ist placentagängig, überschreitet aber nicht die Blut-Hirn-Schranke.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogencarbonat
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
vorverkleisterte Stärke
Indigotin I (E 132)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminiumblister mit PVC-Beschichtung in Packungen zu 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100 oder 300 Tabletten.
Einzeldosen-Aluminiumblister zu 28 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Organon Healthcare GmbH
Pestalozzistr. 31
80469 München, Deutschland
E-Mail: d poc.austria@organon.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-21907

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. März 1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. März 2007

10. STAND DER INFORMATION

03/2024

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig