

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Co-Mepiril -Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat 141 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Gelbe, runde, bikonvexe Tabletten, gerillt und mit Bruchkerbe auf einer Seite.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Co-Mepiril wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundsätzlich soll die Behandlung des Bluthochdrucks mit einem Einzelwirkstoff in niedriger Dosierung begonnen werden. Deshalb ist Co-Mepiril nicht als Initialtherapie geeignet.

- Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette einmal täglich, vorzugsweise morgens.

- Besondere Patientengruppen

Vorbehandlung mit Diuretika

Insbesondere bei Patienten mit Flüssigkeits- und/oder Salzverlust infolge Diuretika-Vorbehandlung kann es nach der Initialdosis von Co-Mepiril zu einer symptomatischen Hypotonie kommen. Daher soll die Diuretikatherapie 2-3 Tage vor Beginn einer Behandlung mit Co-Mepiril abgesetzt werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Behandlung mit 5 mg Enalapril alleine (ohne Hydrochlorothiazid) begonnen werden.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≤ 30 ml/min ist Co-Mepiril kontraindiziert.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 80 ml/min ist die Dosiseinstellung besonders sorgfältig vorzunehmen (Titration der Einzelkomponenten). Es stehen Ihnen dazu z.B. Mepiril 5 mg/10 mg/ 20 mg zur Verfügung.

Die Kreatinin-Clearance kann aus dem Serumkreatinin mittels folgender Formel ermittelt werden:

$$\text{Männer: Kreatinin-Clearance} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter})}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

$$\text{Frauen: Kreatinin-Clearance} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter})}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}} \times 0,85$$

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die Dosis richtet sich nach der Nierenfunktion des Patienten. Die Dosiseinstellung ist besonders sorgfältig vorzunehmen (Titration der Einzelkomponenten). Nach der ersten Dosis sollten ältere Patienten in Bezug auf das Auftreten von Symptomen eines Blutdruckabfalls engmaschig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche bis 18 Jahren

Aufgrund der fehlenden Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit wird Co-Mepiril bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Die Tabletten können vor, während oder nach einer Mahlzeit (vorzugsweise morgens) mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden, da die Resorption nicht von der Nahrungsaufnahme beeinflusst wird. Die Einnahme sollte möglichst zur selben Tageszeit erfolgen. Die Tablette darf nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Enalapril oder andere ACE-Hemmer, Hydrochlorothiazid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamid-Derivate (mögliche Kreuzreaktion mit Thiaziden).
- Angioödem in der Anamnese in Zusammenhang mit der Einnahme eines ACE-Hemmers.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Hämodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie.
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min).
- Anurie.
- Schwere Leberfunktionsstörung (Praecoma/Coma hepaticum).
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Co-Mepiril mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Co-Mepiril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Enalaprilmaleat - Hydrochlorothiazid

Hypotonie und Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushalts

Bei Patienten mit Hypertonie ohne Komplikationen wird symptomatische Hypertonie selten beobachtet. Bei hypertonen Patienten kommt es während der Therapie mit Co-Mepiril eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein *Volumenmangel* vorliegt, z.B. auf Grund 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 eine symptomatische Hypotonie beobachtet.

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

Nierenfunktionsstörung

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

Bei manchen Hypertonikern ohne offensichtlich vorbestehende 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 Co-Mepiril 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)

Über Hypotonie, Synkope, Schlaganfall, Hyperkaliämie und Veränderungen der Nierenfunktion (einschließlich akuten Nierenversagens) wurde bei prädisponierten Patienten berichtet, insbesondere, wenn Arzneimittel mit Wirkung auf dieses System von den Patienten kombiniert eingenommen wurden (siehe Abschnitt 4.5). Eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird daher nicht empfohlen.

Zur dualen Blockade des RAAS wird eine gleichzeitige Gabe von Co-Mepiril und Aliskiren nicht empfohlen. Die Kombination mit Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Hyperkaliämie

Unter der Kombination von Enalapril und einem niedrig dosierten Diuretikum kann ein mögliches Auftreten einer *Hyperkaliämie* nicht ausgeschlossen werden (siehe Enalaprilmaleat, Hyperkaliämie im Abschnitt 4.4).

Lithium

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

Lactose

Co-Mepiril enthält 141 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-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“.

Enalaprimaleat

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 Enalaprimaleat-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. Die 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 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 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.

Serumkalium

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, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim /Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind:

- Niereninsuffizienz,
- Verschlechterung der Nierenfunktion,
- Alter (>70 Jahre),
- Diabetes mellitus,
- - Hypoaldosteronismus
- interkurrente Ereignisse, insbesondere Dehydratation,
- akute kardiale Dekompensation,
- metabolische Azidose und
- eine gleichzeitige Therapie mit kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparaten oder kaliumhaltiger Salzsubstitution sowie
- gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg der Werte von Serum-Kalium führen können (z.B. Heparin, Trimethoprim oder Trimethoprim in einer fest dosierten Kombination mit Sulfamethoxazol (Co-Trimoxazol)).

Hyperkaliämie kann schwere, manchmal tödliche Arrhythmien verursachen. Ist die gleichzeitige Anwendung von Enalapril mit einer der genannten Substanzen angezeigt, sollten diese vorsichtig und unter häufiger Kontrolle der Serum-Kalium-Werte und der Nierenfunktion verwendet werden (siehe Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Hyperkaliämie; Hydrochlorothiazid, Metabolische und endokrine Wirkungen im Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

Diabetiker

Diabetische Patienten, 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/Angioödem:

Über Angioödeme 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. Bei Patienten, die eine gleichzeitige Therapie mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) oder Vildagliptin erhalten, kann das Risiko eines Angioödems (z.B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge, mit oder ohne Beeinträchtigung der Atemwege) erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5). In solchen Fällen ist Co-Mepiril 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 Angioödemem berichtet, die mit Kehlkopf- und Zungenödemen 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.

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.

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 auch Abschnitt 4.3).

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

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 vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit dem ACE-Hemmer vor jeder Desensibilisierung vermieden werden.

Anaphylaktoide Reaktionen während 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, persistierend und klingt nach Absetzen der Therapie ab. Bei der Differentialdiagnose von Husten ist ein durch ACE-Hemmer induzierten Hustens in Erwägung zu ziehen.

Operationen/Narkose

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

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft soll eine Therapie mit ACE-Hemmern nicht begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, soll die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt werden und, falls erforderlich, mit einer alternativen Therapie begonnen 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.

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

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

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

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

Hydrochlorothiazid

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. Die Symptome umfassen das akute Auftreten von verminderten Sehschärfe oder von Augenschmerzen und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Verabreichung des Arzneimittels auf. Unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung besteht darin, die Medikamenteneinnahme so schnell wie möglich abbrechen. Bleibt der Augeninnendruck unkontrolliert sollten sofortige medizinische oder chirurgische Behandlungen in Betracht gezogen werden. Eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte können zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms gehören.

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 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 Enalaprilmaleat, Lebersversagen im Abschnitt 4.4).

Metabolische und endokrine Wirkungen

Thiazidtherapie kann die *Glukosetoleranz* beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung von Antidiabetika inklusive Insulin kann erforderlich werden (siehe Enalaprilmaleat, Diabetiker im Abschnitt 4.4).

Erhöhungen von *Cholesterin- und Triglyceridspiegel* können mit einer Thiazid-Diuretika Therapie in Zusammenhang gebracht werden, wobei bei der Dosis von 12,5 mg (an Hydrochlorothiazid), die in Co-Mepiril enthalten ist, nur von minimalen oder keinen Auswirkungen berichtet wurde. Zusätzlich wurde in klinischen Studien mit 6 mg Hydrochlorothiazid über keine klinisch relevanten Wirkungen auf Glucose, Cholesterin, Triglyceride, Natrium, Magnesium oder Kalium berichtet.

Eine Therapie mit Thiaziden ist bei bestimmten Patienten mit der Entwicklung von *Hyperurikämie und/oder Gicht* assoziiert. Aber Enalapril kann die Ausscheidung von Harnsäure im Urin steigern und so die hyperurikämische Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Obwohl für Co-Mepiril keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vorliegen, sind, wie bei allen Patienten unter Diuretikatherapie, 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 Hypokaliämie 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.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

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

Patienten, die HCT 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 HCT überdacht werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

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 erythematoses berichtet.

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollten *Co-Mepiril - Tabletten* abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten

angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid

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

Eine duale Blockade (z.B. durch Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren) sollte auf individuell definierte Fälle begrenzt werden; dabei ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion, der Elektrolyte und des Blutdrucks erforderlich. Einige Studien zeigten, dass bei Patienten mit diagnostizierter atherosklerotischer Erkrankung, Herzinsuffizienz oder Diabetes mellitus mit organischen Schäden, eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems im Vergleich zur Anwendung eines einzelnen auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirkenden Arzneimittels mit einem häufigeren Auftreten von Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und Veränderungen der Nierenfunktion (einschließlich akuten Nierenversagens) einhergeht. Die gleichzeitige Gabe von Co-Mepiril mit Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit Einschränkungen der Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4).

Andere Antihypertensiva

Die gleichzeitige Gabe von Enalapril und Hydrochlorothiazid mit diesen Arzneimitteln, kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärken. Die gleichzeitige Gabe von Nitroglycerin 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 Co-Mepiril mit Lithium wird daher nicht empfohlen, aber wenn diese Kombination als notwendig erachtet wird, ist eine sorgfältige Überwachung der Lithium-Konzentration im Serum erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-steroidale antiinflammatorisch wirksame Arzneimittel (NSAIDs)

Chronische Einnahme von NSAIDs kann die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern reduzieren oder die diuretische, natriuretische und antihypertensive Wirkung von Diuretika vermindern.

Die gleichzeitige Gabe von NSAIDs (einschließlich COX-2 Hemmer) und ACE-Hemmern (oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten) bewirkt einen additiven Effekt in 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 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 DDP-4 Inhibitor Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Co-Mepiril 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 Co-Mepiril 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 Co-Mepiril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

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). Dem hypotensiven 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.

Antidiabetika

Epidemiologische Studien weisen auf eine mögliche Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale Antidiabetika) hin, so dass das Risiko einer Hypoglykämie besteht. Diese Fälle treten offenbar vor allem in den ersten Wochen der Kombinationsbehandlung auf sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. (siehe Abschnitt 4.8).

Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und Betablocker

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

Kombinationstherapie eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten

Es wurde in der Literatur berichtet, dass bei Patienten mit diagnostizierter atherosklerotischer Erkrankung, Herzinsuffizienz oder Diabetes mellitus mit organischen Schäden, die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers und eines Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten im Vergleich zur Anwendung eines einzelnen auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirkenden Arzneimittels mit einem häufigeren Auftreten von Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und einer Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich akuten Nierenversagens) einhergeht.

Eine duale Blockade (z.B. durch Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten) sollte auf individuell definierte Fälle begrenzt werden; dabei ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion, des Serum-Kaliumspiegels und des Blutdruckes erforderlich.

Andere auf das RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) wirkende Arzneimittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen (Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Aliskiren)

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf

das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

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.

Heparin

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

Ciclosporin

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

Hydrochlorothiazid

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien

Thiazide können das Ansprechen auf Tubocurarin erhöhen.

Alkohol, Barbiturate oder Opioid-Analgetika

Eine Potenzierung einer orthostatischen Hypotonie kann auftreten.

Antidiabetika (Orale Substanzen und Insulin)

Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.8).

Colestyramin und Colestipol-Harze

Die Resorption von Hydrochlorothiazid ist in Gegenwart anionischer Austauschharze 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.

Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat)

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Enalapril

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

Epidemiologische Daten bezüglich des Risikos für eine Teratogenität nach ACE-Hemmer-Exposition während des ersten Trimenons der Schwangerschaft waren nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden.

Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit ACE-Hemmern nicht als unumgänglich angesehen wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf eine alternative blutdrucksenkende Therapie umgestellt werden, für die ein etabliertes Sicherheitsprofil während der Schwangerschaft nachgewiesen ist. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, soll die Behandlung mit ACE-Hemmer sofort abgesetzt werden und, falls erforderlich, mit einer alternativen Therapie begonnen werden.

Es ist bekannt, dass eine ACE-Hemmer-Exposition während des zweiten und dritten Trimenons fetotoxische Effekte beim Menschen (Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligohydramnion, verlangsamte Ossifikation der Schädelknochen) auslösen und beim Neugeborenen toxisch (Nierenversagen, Hypotension, Hyperkaliämie) wirken kann (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer ACE-Hemmer-Exposition gekommen sein, werden Ultraschalluntersuchungen zur Kontrolle und 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 gibt nur begrenzte Erfahrung mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, vor allem während des ersten Trimenons. Die Aussagekraft von Tierstudien ist nicht ausreichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Ausgehend vom pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann dessen Anwendung während des zweiten und dritten Trimenons den Blutfluss zwischen Fetus und Plazenta beeinträchtigen und am Fetus oder Neugeborenen Auswirkungen wie Ikterus, Störungen des Elektrolythaushaltes und Thrombozytopenien verursachen.

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 soll bei schwangeren Frauen mit essentieller Hypertonie nicht angewendet werden, außer in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung in Frage kommt.

Stillzeit

Enalapril

Begrenzte pharmakokinetische Daten zeigten äußerst geringe Konzentrationen in der Muttermilch (siehe Abschnitt 5.2). Obwohl diese Konzentrationen klinisch unbedeutend erscheinen, wird die Anwendung von Co-Mepiril während des Stillens von Frühgeborenen und während der ersten Wochen nach der Geburt nicht empfohlen, da ein hypothetisches Risiko für kardiovaskuläre und renale Nebenwirkungen besteht und es keine ausreichenden klinischen Erfahrungen gibt.

Im Falle älterer Säuglinge, kann die Anwendung von Co-Mepiril bei einer stillenden Frau in Erwägung gezogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter unbedingt erforderlich ist und das Kind in Hinblick auf etwaige Nebenwirkungen beobachtet wird.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid tritt in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Hochdosierte Thiazide, die eine starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von Co-Mepiril während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Co-Mepiril während der Stillzeit angewendet wird, ist die Dosis so gering wie möglich zu halten.

Fertilität

Bisher gibt es keine Daten zur Auswirkung von Co-Mepiril auf die Fertilität beim Menschen. (Bei Ratten zeigte Co-Mepiril keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit).

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

Co-Mepiril hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es ist zu beachten, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, nach einer Dosiserhöhung sowie im Zusammenwirken mit Alkohol und hängt von der Empfindlichkeit des einzelnen Patienten ab.

4.8 Nebenwirkungen

Über folgende Nebenwirkungen wurde in Zusammenhang mit Co-Mepiril oder den Einzelsubstanzen (Enalaprilmaleat oder Hydrochlorothiazid) in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet:

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100, < 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Sehr selten	(<1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gelegentlich:	Anämie (einschließlich aplastische und hämolytische Anämie)
Selten:	Neutropenie, Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarksdepression, Leukopenie, Panzytopenie, Lymphadenopathie, Autoimmunkrankheiten

Endokrine Erkrankungen:

Nicht bekannt: Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormon Sekretion (SIADH)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig:	Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Anstieg der Werte von Cholesterin und Triglyzeride, Hyperurikämie
Gelegentlich:	Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypomagnesiämie, Gicht**, Hyponatriämie
Selten:	Anstieg der Blutglukose
Sehr selten:	Hyperkalzämie (siehe Abschnitt 4.4)

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig:	Depression
Gelegentlich:	Verwirrheitszustände, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Libidoverlust**
Selten:	verändertes Träumen, Schlafstörungen

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig:	Schwindel
Häufig:	Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen, Synkope
Gelegentlich:	Parästhesien, Vertigo

Selten: Parese (aufgrund von Hypokaliämie)

Augenerkrankungen:

Sehr häufig: verschwommenes Sehen

Nicht bekannt: Aderhauterguss

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Tinnitus

Herzkrankungen:

Häufig: Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie, Hypotonie, orthostatische Hypotonie

Gelegentlich: Palpitationen, Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärer Insult* (vermutlich infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei Hochrisiko-Patienten (siehe Abschnitt 4.4))

Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich: Flush

Selten: Raynaud-Syndrom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Sehr häufig: trockener Reizhusten

Häufig: Dyspnoe

Gelegentlich: Rhinorrhö, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma

Selten: Lungeninfiltrate, Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem), 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, Appetitlosigkeit, Reizmagen, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus, Flatulenz**

Selten: Stomatitis/aphthöse Ulzerationen, Glossitis

Sehr selten: intestinales Angioödem

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Anstieg der Leberenzyme, Anstieg von Serum-Bilirubin, Leberversagen, hepatische Nekrose (auch letal), Hepatitis (hepatozellulär oder cholestatisch), Gelbsucht, Cholezystitis (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Cholelithiasis)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

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

Gelegentlich: Diaphoresis, Pruritus, Urtikaria, Alopezie

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

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

Nicht bekannt: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: Muskelkrämpfe***

Gelegentlich: Arthralgie**

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Anstieg von Serum-Kreatinin
Gelegentlich: Anstieg von Serum-Harnstoff, 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: Schmerzen im Brustkorb, Müdigkeit
Gelegentlich: Unwohlsein, Fieber

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

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

Fälle von Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt wurden nach Verwendung von Thiaziden und Thiazid-ähnlichen Diuretika berichtet.

** 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.*

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.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Information zur Behandlung einer Überdosierung mit Co-Mepiril. Die Therapie erfolgt symptomorientiert und unterstützend. Die Behandlung mit Co-Mepiril ist abzubrechen und der Patient engmaschig zu überwachen. Als Maßnahmen werden vorgeschlagen:

- induziertes Erbrechen,
- Verabreichung von Aktivkohle und Laxanzien bei erst kurz zurückliegender Einnahme und
- Korrektur einer Dehydratation, Elektrolytentgleisung und Hypotonie mittels Standardmaßnahmen.

Enalaprilmaleat

Die wesentlichsten bisher berichteten 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, sowie 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-Enalaprilatspiegel 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: ACE-Hemmer und Diuretika, Enalapril und Diuretika

ATC-Code: C09BA02

Co-Mepiril (Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid) ist eine Kombination aus einem ACE- Hemmer (Enalaprilmaleat) und einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid), die in der Hypertonie-Behandlung wirksam ist.

Das Angiotensin Converting Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I in die pressorisch wirkende Substanz Angiotensin II katalysiert. Nach Resorption wird Enalapril zu Enalaprilat hydrolysiert, welches 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 Antihypertensivum, 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.

Co-Mepiril ist blutdrucksenkend und diuretisch wirksam. Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid werden sowohl monotherapeutisch als auch gemeinsam in der Behandlung der Hypertonie eingesetzt. Die blutdrucksenkende Wirkung von Co-Mepiril ist signifikant größer als jene unter alleiniger Gabe von Enalapril. Darüber hinaus hält die blutdrucksenkende Wirkung von Co-Mepiril mindestens 24 h lang an.

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

Während man annimmt, dass der Mechanismus, durch welchen Enalapril den Blutdruck senkt, primär eine Unterdrückung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ist (-letzteres spielt bei der Blutdruckregulation eine zentrale Rolle-), wirkt Enalapril auch bei Low-Renin-Hypertonie blutdrucksenkend.

Bei Hypertonikern bewirkt Enalapril eine Senkung der Blutdruckwerte sowohl im Liegen als auch im Stehen ohne nennenswerten Herzfrequenzanstieg.

Eine symptomatische orthostatische Hypotonie ist selten. Bei manchen Patienten kann es bis zur optimalen Blutdrucksenkung mehrere Wochen dauern. Ein abruptes Absetzen von Enalapril wurde nicht mit einem raschen Anstieg des Blutdrucks in Zusammenhang gebracht.

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

In hämodynamischen Untersuchungen mit 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 Verabreichung von Enalapril war der renale Blutfluss bei unveränderter glomerulärer Filtrationsrate erhöht. Es gab keine Anzeichen einer Natrium- oder Wasserretention. Bei Patienten, die vor der Behandlung mit Enalapril eine niedrige glomeruläre Filtrationsrate hatten, stieg die GFR üblicherweise an.

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

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 HCT 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 HCT-Dosierung (> 50.000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95% Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95% Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCT: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Enalaprilmaleat

Resorption

Enalaprilmaleat wird nach Einnahme rasch resorbiert. Die maximale Enalaprilkonzentration im Serum tritt innerhalb einer Stunde auf. Anhand der Enalaprilkonzentration im Urin ist das Ausmaß der Resorption von Enalapril nach oraler Gabe von Enalaprilmaleat ca. 60%. Die Resorption von Enalapril wird nicht durch vorhandene Nahrung im Magen-Darm-Trakt beeinflusst.

Verteilung

Nach Resorption wird Enalapril rasch und weitgehend vollständig zu Enalaprilat, einem hochwirksamen ACE-Hemmer, hydrolysiert. Maximale Konzentrationen von Enalaprilat im Serum treten 3–4 h nach oraler Gabe von Enalapril auf. 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.

Die Bindung von Enalaprilat an Plasmaproteine liegt unter 60%.

Biotransformation

Abgesehen von der Umwandlung zu Enalaprilat gibt es keine Hinweise für einen signifikanten Metabolismus von Enalapril.

Elimination

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

Die Eliminationshalbwertszeit von Enalaprilat beträgt ca. 35 Stunden.

Besondere Patientengruppen

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 ≤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 5 Frauen nach der Geburt die durchschnittliche Spitzenkonzentration von Enalapril in der Muttermilch 1,7 Mikrogramm/Liter [$\mu\text{g/l}$] (Bereich 0,54 bis 5,9 $\mu\text{g/l}$). Die durchschnittliche Spitzenkonzentration von Enalaprilat lag bei 1,7 $\mu\text{g/l}$ (Bereich 1,2 bis 2,3 $\mu\text{g/l}$); 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 gewichtsangepassten Dosis der Mutter aufnehmen. Eine Frau, die über 11 Monate täglich 10 mg Enalapril einnahm, hatte in der Muttermilch 4 Stunden nach der Einnahme Enalapril-Spitzenkonzentrationen von 2 $\mu\text{g/l}$ und ungefähr 9 Stunden nach der Einnahme Enalaprilat-Spitzenkonzentrationen von 0,75 $\mu\text{g/l}$.

Die in der Milch über 24 Stunden gemessene Gesamtmenge von Enalapril betrug 1,44 $\mu\text{g/l}$, die von Enalaprilat 0,63 $\mu\text{g/l}$.

Enalaprilatspiegel in der Muttermilch waren bei einer Mutter - nach einer oralen Einzeldosis von 5 mg Enalapril und bei 2 anderen Müttern nach einer oralen Einzeldosis von 10 mg 4 Stunden nach der Einnahme nicht mehr nachweisbar ($<0,2 \mu\text{g/l}$); die Enalaprilspiegel wurden nicht bestimmt.

Hydrochlorothiazid

Resorption

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid rasch resorbiert (max. 2 Std.). Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 60–80% nach oraler Gabe. Innerhalb des therapeutischen Bereichs verläuft die AUC linear und dosisproportional. Die Kinetik ändert sich bei wiederholter Gabe nicht und bei einmal täglicher Gabe ist die Kumulation minimal.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 4–8 l/kg. Zirkulierendes Hydrochlorothiazid ist zu 40–70% an Plasmaproteine, vor allem Albumin, gebunden. Verglichen mit den Plasmaspiegeln kumuliert Hydrochlorothiazid ungefähr 1,8fach in Erythrozyten.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig, passiert aber nicht die Blut-Hirn-Schranke.

Biotransformation

Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert.

Elimination

Über 95% der resorbierten Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus. Die terminale Halbwertszeit beträgt 6–15 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Wie auch bei anderen Substanzen, die fast ausschließlich renal ausgeschieden werden, hat die Nierenfunktion einen wesentlichen Einfluss auf die Kinetik von Hydrochlorothiazid (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Leberfunktionsstörung

Eine Leberfunktionsstörung hat keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Begrenzte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei älteren gesunden Menschen als auch bei älteren Bluthochdruck-Patienten im Vergleich zu jungen gesunden Freiwilligen reduziert ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Entsprechend den Studien zur Reproduktionstoxizität hat Enalapril keine Wirkungen auf die Fruchtbarkeit und Fortpflanzung bei Ratten und wirkt nicht teratogen. Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten und als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren wie folgt:

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 Fetus), wenn sie im 2. oder 3. Trimester eingenommen werden.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig, überschreitet aber nicht die Blut-Hirn-Schranke.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogencarbonat,
Lactose-Monohydrat,
vorverkleisterte Maisstärke,
Magnesiumstearat,
gelbes Eisenoxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/Alu-Blisterpackungen zu 28 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr. 1-22507

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21/04/1998 / 09/11/2011

10. STAND DER INFORMATION

12/2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.