

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enac plus Hexal 20 mg/6 mg – Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält: 20 mg Enalaprilmaleat und 6 mg Hydrochlorothiazid

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Tablette enthält 112,3 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß, ovale, bikonvexe Snap-Tabletten mit - beidseitiger Bruchkerbe und Prägung „EN | 20“ auf einer Seite.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie.

Diese fixe Dosiskombination ist für Patienten indiziert, deren Blutdruck sich mit Enalapril allein nicht ausreichend unter Kontrolle bringen lässt.

Diese fixe Dosiskombination ersetzt auch die kombinierte Gabe von 20 mg Enalaprilmaleat und 6 mg Hydrochlorothiazid bei Patienten, bei denen der Blutdruck durch separate Gabe der genannten Wirkstoffe in demselben Mengenverhältnis stabil eingestellt wurde.

Diese fixe Dosiskombination eignet sich nicht für die Initialtherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt eine Tablette täglich.

Vorbehandlung mit Diuretika

Nach der ersten Dosis von Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid 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 Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid 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 Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid für diese Patienten nicht als Initialtherapie geeignet (siehe Abschnitt 4.4). Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤30 ml/Min kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit wird Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid bei Kindern unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten als Einzeldosis/Tag eingenommen werden.

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 Angioödem, 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 Enalapril/Hydrochlorothiazid mit Arzneimitteln die Aliskiren enthalten ist bei Patienten mit Diabetes mellitus und 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 Enac plus Hexal 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 Hypotonie selten beobachtet. Bei hypertonen Patienten kommt es während der Therapie mit Enac plus Hexal 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 zerebrovaskulären Ereignis führen könnte. Bei Hypertonikern mit Herzinsuffizienz (mit oder ohne einhergehender Niereninsuffizienz) wurde symptomatische Hypotonie beobachtet.

Bei Auftreten einer Hypotonie ist der Patient flach hinzulegen und gegebenenfalls eine intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung 9 mg/ml (0.9%) 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

Enac plus Hexal 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 Enac plus Hexal abzusetzen. In diesen Situationen besteht die Möglichkeit einer zugrunde liegenden Nierenarterienstenose (siehe Abschnitt 4.4, Enalaprilmaleat, Renovaskuläre Hypertonie).

Hyperkaliämie

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

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 Lactasemangel 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

Aortenstenose/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 zugrunde liegenden Nierenerkrankungen, einschließlich Nierenarterienstenose, wurde über Nierenversagen im Zusammenhang mit der Anwendung von Enalapril berichtet. Bei rechtzeitiger Diagnose und entsprechender Therapie ist ein Nierenversagen aufgrund einer Behandlung mit Enalapril normalerweise reversibel (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen; Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen in 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 mit Enalapril bei Patienten mit kurz zurückliegender Nierentransplantation. 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 eine entsprechende medizinische Nachbehandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.4, Hydrochlorothiazid, Lebererkrankungen).

Neutropenie/Agranulozytose

Während einer Therapie mit ACE-Hemmern wurde über Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne andere 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, wird eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl angeraten und die Patienten sind anzuweisen, ihren Arzt über jegliche Anzeichen einer Infektion zu informieren.

Hyperkaliämie

Während einer Therapie mit ACE-Hemmern, einschließlich Enalapril, wurde bei manchen Patienten ein Anstieg der Konzentration von Serum-Kalium beobachtet. ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion, Verschlechterung der Nierenfunktion, Patienten > 70 Jahren, Diabetes mellitus, interkurrente Ereignisse, insbesondere Dehydratation, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose und Patienten die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triameteren oder Amilorid), oder andere Arzneimitteln, die zu einem Anstieg der Werte von Serum-Kalium führen können (z. B. Heparin, Trimethoprim oder Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker) einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Die Anwendung von Kaliumsupplementen, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzsubstituten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, kann zu einer signifikanten Erhöhung von Kalium im Serum führen. 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 verwendet werden.

Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sind bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht anzuwenden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu

überwachen (siehe Abschnitt 4.4 Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Hyperkaliämie; Hydrochlorothiazid, Metabolische und endo-krine Wirkungen und Abschnitt 4.5).

Hypoglykämie

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 Abschnitt 4.4, Hydrochlorothiazid, Metabolische und endokrine Wirkungen, 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 Enac plus Hexal sofort abzusetzen und der Patient sorgfältig zu überwachen, um eine vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung 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 an 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 Epinephrin-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 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 Enac plus Hexal Tabletten begonnen werden. Eine Behandlung mit Enac plus Hexal Tabletten darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte

Selten kam es während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden 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 größeren 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).

Dual-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 die Abnahmen der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

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

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

Schwangerschaft

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 Abschnitt 4.4, Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen; Enalaprilmaleat, Nierenfunktionsstörungen).

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 Abschnitt 4.4, Enalaprilmaleat, Leberversagen).

Metabolische und endokrine Wirkungen

Die Therapie mit Thiaziden kann die Glucose Toleranz beeinträchtigen. Dosisanpassung von antidiabetischen Wirkstoffen einschließlich Insulin könnte notwendig sein (siehe Abschnitt 4.4, Enalaprilmaleat, Hypoglykämie).

Ein Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridwerte kann mit einer Thiazid-Diuretika Therapie in Zusammenhang gebracht werden; jedoch wurde bei einer Dosis von 12,5 mg Hydrochlorothiazid 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 Enac plus Hexal 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.

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.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und akutes 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 Einsetzen verminderter Sehschärfe und/oder Augenschmerzen, welche typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Verlust der Sehkraft führen.

Als Erstmaßnahme ist Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abzusetzen. Eine schnelle medizinische oder operative Behandlung sollte bei unkontrolliertem Augeninnendruck in Betracht gezogen werden. Eine Sulfonamid- oder Penicillin-Allergie kann ein Risikofaktor für die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms sein.

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 überdacht werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Enac plus Hexal 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

Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid

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 Enac plus Hexal 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 selektiver COX-2-Hemmer beeinträchtigt werden.

Die gleichzeitige Gabe von NSAIDs (einschließlich COX-2 Hemmer) und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten 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

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

ACE-Hemmer mildern den Kaliumverlust durch Diuretika. Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Enalapril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serum-Kaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Enalapril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Enalapril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen.

Ist die gleichzeitige Anwendung dieser Präparate aufgrund einer nachgewiesenen Hypokaliämie angezeigt, sind diese mit Vorsicht und unter häufiger Überprüfung des Serum-Kaliums anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin

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

Heparin

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

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

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

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

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

Hydrochlorothiazid

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

Thiazide können 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 Abschnitte 4.4 und 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.

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 Daten 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.

Außer wenn die Weiterführung einer Therapie mit ACE-Hemmern als unbedingt notwendig erachtet wird, müssen Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf eine alternative blutdrucksenkende Therapie, für die eine sichere Anwendung während der Schwangerschaft nachgewiesen ist, umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, muss die Behandlung mit ACE-Hemmern umgehend abgesetzt werden und gegebenenfalls mit einer alternativen Therapie begonnen werden.

Es ist bekannt, dass eine ACE-Hemmer Exposition während des 2. und 3. Trimenons toxische Effekte beim menschlichen Feten (Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligohydramnion, verlangsamte Ossifikation der Schädelknochen) und beim Neugeborenen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) bedingt (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. Kinder, 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 Trimenons. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend. Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Aufgrund des

pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei der Anwendung während des zweiten und dritten Trimenons zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen, wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Aufgrund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen soll Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewendet werden.

Stillzeit

Enalapril

Begrenzte pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von Enac plus Hexal während des Stillens von Frühgeborenen sowie in den ersten Wochen nach der Entbindung nicht empfohlen, da ein mögliches Risiko von kardiovaskulären und renalen Effekten beim Säugling besteht und für eine Anwendung in der Stillzeit keine ausreichende klinische Erfahrung vorliegt. Wenn die Säuglinge älter sind, kann die Anwendung von Enalapril bei stillenden Müttern erwogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter als notwendig erachtet wird und der Säugling sorgfältig überwacht wird.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird in geringen Mengen in die menschliche Milch abgegeben. Thiazide, in hohen Dosierungen die eine intensive Diurese hervorrufen, können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von Enac plus Hexal während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Enac plus Hexal während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosierung so gering wie möglich gehalten werden.

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

Beim Lenken von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen muss berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel oder Schwächegefühl auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Enalapril/Hydrochlorothiazid 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/ Hydrochlorothiazid, Enalapril oder Hydrochlorothiazid alleine in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet:

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)

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Enalapril/ Hydrochlorothiazid

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100; < 1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000; <1/100)	Selten (≥1/10.000; < 1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Sialadenitis			
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						Nicht- melanozytäre Hautkrebs (Ba- salzellkarzino m und Plattenepithe lkarzinom)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie (einschließli ch Aplastischer und hämolytisch er Anämie)	Neutropenie, Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit, Thrombozyto penie, Agranulozyto se, Knochenmar ks- depression, Leukopenie, Panzytopeni e, Lymphadeno pathie, Autoimmuner krankungen		
Endokrine Erkrankungen						Syndrom der inadäquaten antidiuretisch en Hormon Sekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstö rungen		Hypo- kaliämie, Anstieg der Werte von Cholesteri n und	Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypomagne sämie, Gicht**	Anstieg der Blutglucose	Hyperkalzämie (siehe Abschnitt 4.4)	

		Triglyzeriden, Hyperurikämie				
Psychiatrische Erkrankungen		Depression,	Verwirrtheitszustände, Schläfrigkeit, , Schlaflosigkeit, Nervosität, Libidoverlust ^{**} , Ruhelosigkeit	abnorme Träume, Schlafstörungen,		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Synkope, Geschmacksstörungen	Parästhesien Vertigo,	Parese (aufgrund von Hypokaliämie)		
Augenerkrankungen	Verschwommene Sehen		Xanthopsie			Aderhauterguss, akute Myopie, akutes Winkelverschlussglaukom
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths			Tinnitus			
Herzerkrankungen		Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie	Palpitationen, Myokardinfarkt oder Zerebraler Insult*, vermutlich infolge übermäßige n Blutdruckabfalls bei Patienten Mit hohem Risiko (siehe Abschnitt 4.4)			
Gefäßerkrankungen	Schwindel		Flush			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Dyspnoe	Rhinorrhö, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma	pulmonale Infiltrate, Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis	akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)	

				und Lungenödem), Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie		
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 Angioödem	
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 Unterhautgewebes		Hautausschlag (Exanthem), Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem: Angioneurotische Ödeme mit	Diaphoresse, Pruritus, Urtikaria, Alopezie, Photosensibilität	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Purpura, kutaner Lupus		Ein Symptomenkomplex wurde berichtet, der mit einigen oder allen der folgenden Nebenwirkungen einhergehen kann: Fieber, Serositis,

		Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4)		erythematodes, Erythrodermie, Pemphigus		Vaskulitis, Myalgie/Myositis, Arthralgie/Arthritis, positive ANA-Titer, erhöhte BSG, Eosinophilie und Leukozytose. Hautausschlag, Photosensibilität oder andere dermatologische Manifestationen können auftreten.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs und Knochenerkrankungen		Muskelkrämpfe** *	Arthralgie**			
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege			Nierenfunktionsstörung, Nierenversagen, Proteinurie	Oligurie, interstitielle Nephritis		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Impotenz	Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Schmerzen im Brustkorb, Müdigkeit	Unwohlsein, Fieber			
Untersuchungen		Hyperkaliämie, Anstieg von Serum-Kreatinin	Anstieg von Serum-Harnstoff, Hyponatriämie	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 auch Abschnitt 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 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 Enalapril/ Hydrochlorothiazid. Die Therapie erfolgt symptomorientiert und unterstützend. Die Behandlung mit Enalapril/ Hydrochlorothiazid 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 9 mg/ml (0.9%). 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 Zeichen und 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

ATC-Code: C 09 BA 02

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.

Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid 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 Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid ist signifikant höher als jene nach alleiniger Gabe von Enalapril. Darüber hinaus hält die blutdrucksenkende Wirkung von Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid 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.

Dualblockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS)

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 (~ 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

Nach oraler Einnahme wird Enalaprilmaleat rasch resorbiert; seine Serumkonzentration erreicht ihr Maximum innerhalb einer Stunde. Anhand der Wiederfindungsrate im Urin kann das Ausmaß der Resorption von Enalapril aus oral verabreichtem Enalaprilmaleat auf rund 60% geschätzt werden.

Die Resorption von oralem Enalapril wird durch Nahrung im Gastrointestinaltrakt nicht 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.

Die orale Resorption von Hydrochlorothiazid erfolgt sehr rasch. Die Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid variiert zwischen 60 und 80%. Die Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration (Tmax) variiert zwischen 1,5 und 5 Stunden, mit einem Mittelwert von 4 Stunden.

Verteilung

Das Ausmaß der Resorption und der Hydrolyse von Enalapril ist für die verschiedenen Dosierungen innerhalb der empfohlenen therapeutischen Dosis ähnlich.

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

Die Proteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt ca. 40%. Die mittlere Plasmahalbwertszeit bei nüchternen Patienten wird mit 5 bis 15 Stunden angegeben.

Biotransformation

Es gibt es keine Hinweise auf eine signifikante Verstoffwechselung von Enalapril außer der Umwandlung in Enalaprilat. Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert.

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 ≤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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben bei Ratten keine Auswirkungen von Enalapril auf die Fertilität und die Reproduktionsleistung und keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial. In einer Studie, in der Rattenweibchen das Arzneimittel von einem Zeitpunkt vor der Paarung bis zum Ende der Trächtigkeit erhielten, wurde eine erhöhte Mortalität der Jungtiere während der Laktationsperiode beobachtet.

Es wurde nachgewiesen, dass die Substanz die Plazentaschranke passiert und in die Milch ausgeschieden wird.

Es wurde nachgewiesen, dass die Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer als Klasse fetotoxisch wirken (zu Schädigungen und/oder zum Tod des Feten führen), wenn sie im zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft verabreicht werden.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Maisstärke
Natriumhydrogencarbonat
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen in einem Außenkarton verpackt.

Packungsgrößen mit 14, 20, 28, 30, 49, 49x1, 50, 50x1, 98, 100 und 100x1 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-26378

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. April 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. März 2009

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig