

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enalapril HCT Sandoz 20 mg/12,5 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 85,1 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, ovale, bikonvexe Snap-Tab-Tablette mit Bruchkerbe auf beiden Seiten und Prägung "E | H" 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 essentiellen Hypertonie.

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

Diese fixe Kombination kann auch die separate Gabe der Einzelwirkstoffe ersetzen, wenn die Patienten stabil auf 20 mg Enalaprilmaleat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid eingestellt sind.

Diese fixe Kombination ist nicht für die Initialtherapie geeignet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette täglich.

Enalapril HCT Sandoz kann als Einzeldosis einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Eine individuelle Dosistitration mit den Einzelsubstanzen ist zu empfehlen.

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

Vorbehandlung mit Diuretika

Die Behandlung mit Diuretika soll 2-3 Tage vor Beginn der Behandlung mit Enalapril-HCT Sandoz abgesetzt werden.

Niereninsuffizienz

- Kreatininclearance über 30 ml/min: Die Dosis von Enalapril sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einer Kreatininclearance ≥ 30 ml/min vor der Umstellung auf die fixe Kombination titriert werden. Schleifendiuretika sind bei diesen Patienten den Thiaziden vorzuziehen. Die Dosis von Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid sollte so niedrig wie möglich gehalten werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Kalium- sowie Kreatininwerte sind bei diesen Patienten regelmäßig zu überwachen, z.B. alle 2 Monate, nachdem die Patienten stabil eingestellt wurden (siehe Abschnitt 4.4).
- Kreatininclearance < 30 ml/min: siehe Abschnitt 4.3.

Spezielle Patientengruppen:

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

Ältere Patienten

Die Anwendung bei älteren Patienten hat sich als ebenso gut erwiesen wie die bei jüngeren Hypertonikern. Bei einer physiologisch eingeschränkten Nierenfunktion wird vor der Anwendung der fixen Kombination zunächst die einschleichende Dosierung mit der Monosubstanz Enalapril empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enalapril HCT Sandoz bei Kindern wurde nicht untersucht.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Nierenstörung (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min)
- Anurie
- Angioödem in der Anamnese im Zusammenhang mit der Einnahme eines ACE-Hemmers
- hereditäres oder idiopathisches Angioödem
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamid-Derivate
- 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- schwere Leberfunktionsstörung (Praecoma/Coma hepaticum)
- Die gleichzeitige Anwendung von Enalapril HCT Sandoz mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Enalapril-HCT Sandoz 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 Enalapril HCT Sandoz eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z. B. aufgrund einer

Diuretika-Therapie, salzarter Diät, Durchfall oder Erbrechen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei solchen Patienten sind in geeigneten Abständen regelmäßig Serum-Elektrolyte zu bestimmen. Mit besonderer Aufmerksamkeit ist bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulären Erkrankungen vorzugehen, da bei diesen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder einem zerebralen Zwischenfall führen könnte. Bei Hypertonikern mit Herzinsuffizienz (mit oder ohne einhergehende Niereninsuffizienz) wurde symptomatische Hypotonie beobachtet. Dies tritt am wahrscheinlichsten bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz auf, was sich durch die Verwendung von hohen Dosen von Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder Nierenstörung zeigt. Bei diesen Patienten muss die Therapie unter ärztlicher Aufsicht vorzugsweise in einem Krankenhaus begonnen werden und die Patienten müssen genau beobachtet werden, wenn die Dosis von Enalapril und/oder dem Diuretikum angepasst wird.

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.

Nach einer Volumenexpansion und Wiederherstellung eines zufriedenstellenden Blutdrucks kann die weitere Behandlung entweder mit niedrigeren Dosen fortgeführt werden oder einer der beiden Wirkstoffe kann ohne Probleme alleine entsprechend gegeben werden.

Bei manchen Herzinsuffizienzpatienten mit normalem oder niedrigem Blutdruck kann es zu einer weiteren Senkung des systemischen Blutdrucks durch Enalapril kommen. Diese Wirkung ist zu erwarten und im Allgemeinen kein Grund für einen Therapieabbruch. Wird die Hypotonie symptomatisch, können eine Dosisreduktion und/oder ein Absetzen des Diuretikums und/oder von Enalapril erforderlich sein.

Nierenstörung

Enalapril HCT Sandoz sollte 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 Abschnitt 4.4, Enalaprilmaleat, Nierenstörung; Hydrochlorothiazid, Nierenstörung). In diesen Fällen ist die Therapie mit Enalapril HCT Sandoz abzusetzen. In diesen Situationen besteht die Möglichkeit einer zugrundeliegenden 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).

Jedoch schließt die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem nicht kaliumsparenden Diuretikum insbesondere bei Diabetikern oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Entwicklung einer Hypokaliämie nicht aus. Die Kaliumspiegel müssen regelmäßig überwacht werden.

Lithium

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

Lactose

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

Natrium

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

Enalaprilmaleat

Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

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

Nierenstörung

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 4.4, Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Nierenstörung; Hydrochlorothiazid, Nierenstörung).

Renovaskuläre Hypertonie

Bei Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere besteht unter ACE-Hemmer-Therapie ein erhöhtes Risiko für Blutdruckabfall oder Niereninsuffizienz. Es kann zum Verlust der Nierenfunktion kommen, wobei oft nur leichte Veränderungen des Serum-Kreatinins bestehen. Bei diesen Patienten ist die Therapie unter engmaschiger ärztlicher Überwachung und Kontrolle der Nierenfunktion einzuleiten.

Nierentransplantation

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

Hämodialyse-Patienten

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

Leberversagen

Selten wurde während einer Behandlung mit ACE-Hemmern ein Syndrom beobachtet, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt und bis zur fulminanten hepatischen Nekrose (manchmal mit letalem Ausgang) fortschreitet. Der Pathomechanismus dieses Syndroms ist unklar. Patienten, die unter ACE-Hemmern einen Ikterus oder einen deutlichen Anstieg der Leberenzyme entwickeln, müssen den ACE-Hemmer absetzen und entsprechend behandelt werden (siehe 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 besondere Risikofaktoren tritt selten eine Neutropenie auf. Enalapril ist bei Patienten mit Kollagenosen mit Gefäßbeteiligung, einer Behandlung mit Immunsuppressiva, Allopurinol, Procainamid oder bei Vorliegen mehrerer dieser Risikofaktoren mit äußerster Vorsicht

anzuwenden, insbesondere bei vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Bei manchen dieser Patienten traten schwere Infektionen auf, die in einigen Fällen auch nicht auf intensive Antibiotika-Therapie ansprachen. Wird Enalapril von solchen Patienten eingenommen, ist eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl angeraten und die Patienten sind anzuweisen, ihren Arzt über jegliches Anzeichen einer Infektion zu informieren.

Hyperkaliämie

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 beeinträchtigter Nierenfunktion, Verschlechterung der Nierenfunktion, Alter über 70 Jahre, Diabetes mellitus, interkurrenten Ereignissen, insbesondere Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation, metabolischer Azidose und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparenden 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 Cotrimoxazol auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol und 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. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitte 4.4, Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Hyperkaliämie; Hydrochlorothiazid, Metabolische und endokrine 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/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. In solchen Fällen ist Enalapril HCT Sandoz 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 Zungenödem assoziiert waren. Bei Patienten, bei denen Zunge, Glottis oder Larynx beteiligt sind, insbesondere solche nach Operationen in den Atemwegen, ist eine Atemwegsobstruktion wahrscheinlich. Sobald Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sodass eine Atemwegsobstruktion droht, ist unverzüglich eine geeignete Therapie einzuleiten, wie subkutane Gabe einer Adrenalin-Lösung 1:1000 (0,3 ml–0,5 ml) und/oder Maßnahmen zur Sicherung der Durchgängigkeit der Atemwege.

Im Vergleich zu Patienten mit weißer Hautfarbe wurde bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe eine höhere Inzidenz von Angioödemem unter ACE-Hemmern berichtet. Jedoch scheinen Patienten mit schwarzer Hautfarbe allgemein ein höheres Risiko für Angioödeme 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 Enalapril-HCT Sandoz begonnen werden. Eine Behandlung mit Enalapril-HCT Sandoz 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 anaphylaktischen Reaktionen. Diese Reaktionen konnten durch eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit dem ACE-Hemmer vor jeder Desensibilisierung vermieden werden.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese

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

Husten

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

Operation/Anästhesie

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

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAAS)

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

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

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

Schwangerschaft

Während einer 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 und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung 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.

Hydrochlorothiazid

Nierenstörung

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, Nierenstörung; Enalaprilmaleat, Nierenstörung).

Bei älteren Patienten muss der Wert der Kreatininclearance nach Alter, Gewicht und Geschlecht angepasst werden. Eine Hypovolämie als Folge eines diuretikainduzierten Flüssigkeits- und Natriumverlustes zu Beginn der Behandlung führt zu einer reduzierten glomerulären Filtration. Dadurch können Blutharnstoff und Kreatinin ansteigen.

Diese vorübergehende funktionelle Nierenstörung bleibt bei Patienten mit normaler Nierenfunktion folgenlos, kann aber eine bestehende Einschränkung der Nierenfunktion verschlimmern.

Bei Patienten mit einer schweren Nierenerkrankung müssen Thiazide mit Vorsicht angewendet werden. Bei diesen Patienten können Thiazide eine Azotämie auslösen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu kumulativen Arzneimittelwirkungen kommen. Wenn ein Anstieg des Nicht-Protein-Stickstoffs auf eine fortschreitende Verschlechterung der eingeschränkten Nierenfunktion hinweist, muss die Therapie sorgfältig überdacht und ein Absetzen des Diuretikums in Erwägung gezogen werden.

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). In diesem Fall ist die Behandlung mit dem Diuretika unverzüglich beendet werden.

Enalapril HCT Sandoz ist im Allgemeinen nicht empfohlen in Kombination mit Sultoprid (siehe Abschnitt 4.5).

Metabolische und endokrine Wirkungen

Eine Thiazidtherapie kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung von Antidiabetika inklusive Insulin kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4, Enalaprilmaleat, Hypoglykämie).

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 Enalapril HCT Sandoz 20 mg/12,5 mg 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, 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 Dosis von 6 mg Hydrochlorothiazid klinisch nicht relevant. Zusätzlich kann Enalapril die 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 Thiaziddiuretika 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.

Natriämie

Die Natriumspiegel müssen vor Therapiebeginn und anschließend in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Alle Diuretika können zu einer Hyponatriämie mit potenziell schwerwiegenden Folgen führen. Da ein Abfall der Serum-Natriumwerte anfangs asymptomatisch sein kann, ist eine regelmäßige Überwachung unbedingt erforderlich und muss bei Risikopopulationen wie z.B. bei älteren, mangelernährten und zirrhotischen Patienten sogar besonders häufig erfolgen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Kaliämie

Kaliumverarmung und Hypokaliämie sind die Hauptrisiken, die im Zusammenhang mit Thiaziden und verwandten Diuretika auftreten können. Eine Hypokaliämie ($< 3,5$ mmol/l) muss bei bestimmten Risikopopulationen vermieden werden, wie beispielsweise bei älteren und/oder mangelernährten Patienten, besonders wenn sie eine Kombinationstherapie erhalten, zirrhotischen Patienten mit Ödemen und Aszites sowie Koronar- und Herzinsuffizienzpatienten. In diesen Fällen erhöht eine Hypokaliämie die Kardiotoxizität von Digitalisglykosiden und das Arrhythmierisiko.

Bei Patienten mit einem verlängerten QT-Zeit-Intervall, erblich oder arzneimittelbedingt, erhöht eine Hypokaliämie, insbesondere bei Patienten mit Bradykardie, das Risiko schwerer Arrhythmien, vor allem potenziell lebensbedrohlicher Torsade de pointes.

Die Kaliumwerte müssen ab der ersten Behandlungswoche regelmäßig kontrolliert werden.

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 Engwinkelglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akutem 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 Enalapril HCT Sandoz 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 Enalapril HCT Sandoz 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 selektive Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer

Nicht-steroidale antiinflammatorisch wirksame Arzneimittel (NSAIDs) einschließlich selektive Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer können die Wirkung von diuretika und anderen antihypertensiven Arzneimitteln vermindern. Daher können die antihypertensive Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, ACE-Hemmern oder Diuretika durch NSAIDs, einschließlich selektiver COX-2-Inhibitoren, abgeschwächt werden.

Die gleichzeitige Gabe von NSAIDs (einschließlich COX-2 Hemmer) und ACE-Hemmern (oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten) 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 älteren Patienten oder Patienten mit Volumenmangel, einschließlich jenen unter Therapie mit einem Diuretikum).

Enalaprilmaleat

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

ACE-Hemmer schwächen den Kaliumverlust durch Diuretika ab. Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Enalapril-HCT Sandoz behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Enalapril-HCT Sandoz 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-HCT Sandoz mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin

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

Heparin

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

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAAS) mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten 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).

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

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

Trizyklische Antidepressiva/Neuroleptika/Anästhetika

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

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern abschwächen.

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 problemlos angewendet werden.

Gold

Über nitritoide Reaktionen (deren Symptome beinhalten plötzliche Hitzewallungen im Gesicht, Übelkeit, Erbrechen und Blutdruckabfall) wurde selten bei Patienten berichtet, die gleichzeitig eine Therapie mit injizierbarem Gold (Natrium-Aurothiomalat) und eine ACE-Hemmer-Therapie, einschließlich Enalapril, erhielten.

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)

Die Thiazid-Behandlung kann Auswirkungen auf die Glukosetoleranz haben. Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Bei der

Anwendung von Metformin ist wegen des Risikos einer Laktazidose aufgrund der möglichen Hydrochlorothiazid-bedingten funktionellen Niereninsuffizienz Vorsicht geboten.

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 %.

Arzneimittel, die von Störungen des Kaliumspiegels im Serum beeinflusst werden

Regelmäßige Kontrollen des Kaliumspiegels im Serum und des EKGs sind ratsam, wenn Enalapril/Hydrochlorothiazid gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die durch Störungen des Kaliumspiegels beeinflusst werden (z.B. Digitalisglykoside und Antiarrhythmika) und die Torsades de pointes (ventrikuläre Tachykardien) induzieren können (einschließlich einige Antiarrhythmika), da Hypokaliämie einen Prädispositionsfaktor für Torsades de pointes (ventrikuläre Tachykardie) darstellt:

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

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, aber nicht soviel, um ihre Anwendung auszuschließen (siehe Abschnitt 4.5).

Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat)

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

Sonstige Antihypertonika

Additiver Effekt.

Arzneimittel zur Behandlung der Gicht (Probenecid, Sulfinpyrazon und Allopurinol)

Eine Anpassung der Dosierung von urikosurischen Arzneimitteln kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Harnsäurespiegel im Serum anheben kann. Eine Erhöhung der Dosierung von Probenecid oder Sulfinpyrazon kann notwendig sein. Die gleichzeitige Verabreichung eines Thiazids erhöht die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol.

Anticholinergika (z.B. Atropine, Biperiden)

Zunahme der Bioverfügbarkeit der Thiazid-Diuretika durch verminderte gastrointestinale Motilität und langsamere Entleerung des Magens.

Salizylate

Im Fall von hohen Dosen an Salicylaten verstärkt Hydrochlorothiazid die toxische Wirkung der Salizylate auf das Zentralnervensystem.

Methyldopa

Es liegen einzelne Berichte über hämolytische Anämie bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa vor.

Ciclosporin

Die gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin kann das Risiko von Hyperurikämie und Gichtartigen Komplikationen erhöhen.

Kalziumsalze und Vitamin D

Thiazid-Diuretika können den Kalziumspiegel im Serum erhöhen, indem sie die Ausscheidung vermindern. Wenn Kalziumpräparate verordnet werden müssen, sollte der Kalziumspiegel im Serum überwacht und die Kalziumdosis entsprechend angepasst werden.

Wechselwirkungen mit Labortests

Wegen ihrer Auswirkungen auf den Kalziumstoffwechsel können Thiazide Funktionstests der Nebenschilddrüsen störend beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

Carbamazepin

Es besteht das Risiko einer symptomatischen Hyponatriämie. Eine klinische und biologische Überwachung ist erforderlich.

Iodhaltige Kontrastmittel:

Im Falle einer Diuretika-induzierten Dehydratation ist das Risiko für ein akutes Nierenversagen erhöht, insbesondere wenn hohe Dosen des iodhaltigen Produktes verabreicht werden. Die Patienten müssen vor der Anwendung des Kontrastmittels rehydriert werden.

Amphotericin B (intravenös).

Hydrochlorothiazid kann Elektrolytstörungen verstärken, insbesondere den Verlust von Kalium.

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien 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). Die Anwendung von ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Epidemiologische Daten bezüglich des Risikos für eine Teratogenität nach ACE-Hemmer-Exposition während des 1. Trimenons der Schwangerschaft waren nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden.

Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit ACE-Hemmer 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 und, falls erforderlich, mit einer alternativen Therapie begonnen werden.

Es ist bekannt, dass eine ACE-Hemmer-Exposition während des 2. und 3. Trimenons fetotoxische Effekte beim Menschen (Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligohydramnion, Verlangsamte

Ossifikation der Schädelknochen) auslösen und beim Neugeborenen toxisch wirken (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) wirken kann (siehe auch Abschnitt 5.3).

Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer ACE-Hemmer-Exposition gekommen sein, werden Ultraschalluntersuchungen zur Kontrolle der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Neugeborene, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sind hinsichtlich einer Hypotonie engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es 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 Thrombozytopenie 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 Enalapril HCT Sandoz 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 Enalapril HCT Sandoz 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 Enalapril HCT Sandoz während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Enalapril HCT Sandoz während der Stillzeit angewendet wird, ist die Dosis so gering wie möglich zu halten.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Enalapril/Hydrochlorothiazid wird normalerweise gut vertragen. In klinischen Studien waren die Nebenwirkungen in der Regel mild und vorübergehend und in den meisten Fällen war keine Unterbrechung der Therapie erforderlich.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während einer klinischen Studie mit Enalapril/Hydrochlorothiazid berichtet wurden, waren Kopfschmerzen und Husten.

Über folgende Nebenwirkungen wurden mit Enalapril HCT oder den Einzelsubstanzen Enalapril oder Hydrochlorothiazid in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet.

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)

Tabelle 1: Nebenwirkungen mit Enalaprilmaleate/Hydrochlorothiazid

Systemorgan klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Speicheldrüsenentzündung			
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						nicht- belanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie (einschließlich aplastische und hämolytische Anämie)	Neutropenie, Abnahmen von Hämoglobin und Hämatokrit, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarkdepression, Leukopenie, Panzytopenie, Lymphknotenschwellung, Autoimmunerkrankungen		
Erkrankungen des Immunsystems				anaphylaktische Reaktion		
Endokrine Erkrankungen						Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormon Sekretion (SIADH)

Systemorgan klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Stoffwechsel - und Ernährungs störungen		Hypokaliämie, Anstieg der Werte von Cholesterin und Triglyceride, Hyperurikämie	Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypomagnesämie, Gicht*, Störung des Elektrolythaushaltes einschließlich Hyponatriämie	Anstieg der Blutglucose	Hyperkalzämie (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen		Kopfschmerzen, Depression, Synkope, Geschmacksstörungen	Verwirrtheitszustände, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Parästhesien, Vertigo, Libidoverlust*, Ruhelosigkeit	verändertes Träumen, Schlafstörungen, Parese (aufgrund von Hypokaliämie)		
Augenerkrankungen	verschwommenes Sehen		vorübergehende Akkomodationsstörungen, Xanthopsie (Gelbsehen)			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus			
Herz- und Gefäßkrankungen	Schwindel	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie	Flush, Palpitationen, nekrotisierende Vaskulitis, Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärer Insult ^{&} , vermutlich infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei Hochrisiko-Patienten (siehe Abschnitt 4.4)	Raynaud-Syndrom		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	trockener Reizhusten	Dyspnoe	Rhinorrhö, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma	Lungeninfiltrate, Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem), Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie		

Systemorgan klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Übelkeit	Diarrhö, Bauchschmerzen	Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Appetitlosigkeit, Reizmagen, Mundtrockenheit, peptischer Ulkus, Flatulenz*	Stomatitis/aphthöse Ulcerationen, Glossitis	Intestinales Angioödem	
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>				Leberversagen, hepatische Nekrose (auch letal), Hepatitis (hepatocellulär oder cholestatisch), Gelbsucht, Cholezystitis (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Cholelithiasis)		

Systemorgan klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Rash (Exantheme), Überempfindlichkeit/Angioödem: Über Angioödem mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).	Diaphoresese, Pruritus, Urtikaria, Alopezie, Photosensibilität	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Purpura, kutaner Lupus erythematodes, Erythrodermie, Pemphigus		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.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelkrämpfe ⁺	Arthralgie*			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nierenstörungen, Nierenversagen, Proteinurie	Oligurie, interstitielle Nephritis		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Impotenz	Gynäkomastie		

Systemorgan klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- sort	Asthenie	Schmerzen im Brustkorb, Müdigkeit	Unwohlsein, Fieber			
Untersuchun- gen		Hyperkaliämie , Anstiege von Serum- Kreatinin	Anstieg von Serum- Harnstoff, Hyponatriämie	Anstieg der Leberenzyme, Anstiege von Serum- Bilirubin		

& Inzidenzraten waren vergleichbar mit denen der Placebo- und der aktiven Kontrollgruppe in den klinischen Studien.

* Nur bei Dosen von Hydrochlorothiazid 12,5 mg und 25 mg zu sehen.

+ Die Häufigkeit von Muskelkrämpfen in der Regel bezieht sich auf Dosen von 12,5 mg und 25 mg Hydrochlorothiazid, während die Häufigkeit des Ereignisses ungewöhnlich ist, da es sich auf 6 mg Dosen von Hydrochlorothiazid bezieht.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-belanozytärer 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).

BEZOGEN AUF HYDROCHLOROTHIAZID

Nebenwirkungen, die oben nicht erwähnt wurden

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Nicht bekannt: Glykosurie

Erkrankungen des Nervensystems:

Nicht bekannt: verminderter Appetit, leichte Benommenheit

Augenerkrankungen:

Nicht bekannt: Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie, akutes Winkelverschlussglaukom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

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

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 HCT Sandoz. Die Therapie erfolgt symptomorientiert und unterstützend. Die Behandlung mit Enalapril HCT Sandoz 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 therapieresistenter 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.

Eine Überdosierung von Thiaziden kann zusätzlich zur erwarteten Diurese eine Lethargie unterschiedlichen Schweregrades hervorrufen, die innerhalb weniger Stunden zu einem Koma fortschreiten kann, wobei die Depression von Atmung und kardiovaskulärer Funktion nur minimal ist und keine Veränderungen der Serumelektrolyte und keine Dehydratation nachweisbar sind. Der Mechanismus der thiazidinduzierten ZNS-Depression ist unbekannt.

Gastrointestinale Störungen sowie ein Anstieg von Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) wurden berichtet, und insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu Veränderungen der Serumelektrolyte kommen.

Klinisch können Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Krämpfe, Schwindel, Somnolenz, Verwirrheitszustände, Poly- oder Oligurie bis hin zur Anurie (infolge von Hypovolämie) auftreten. Wurde gleichzeitig auch Digitalis eingenommen, können Herzrhythmusstörungen durch die Hypokaliämie verstärkt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Enalapril und Diuretika
ATC-Code: C09B A02

Wirkmechanismus

IM ZUSAMMENHANG MIT ENALAPRIL

Enalaprilmaleat ist das Maleatsalz von Enalapril, einem Derivat von zwei Aminosäuren, L-Alanin und L-Prolin. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-dipeptidase, die die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II katalysiert. Nach der Resorption wird Enalapril zu Enalaprilat hydrolysiert, das ACE hemmt. Die Hemmung des ACE führt zur Abnahme von Angiotensin II im Plasma, was eine Zunahme der Reninaktivität im Plasma (durch Wegfall des negativen Feedback auf die Reninfreisetzung) und eine verminderte Aldosteronsekretion zur Folge hat.

ACE ist identisch mit Kininase II. Folglich kann Enalapril auch den Abbau von Bradykinin, einem starken vasodepressorischen Peptid, hemmen. Welche Rolle das bei den therapeutischen Wirkungen von Enalapril spielt, muss jedoch noch geklärt werden.

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, Nierenstörung).

IM ZUSAMMENHANG MIT HYDROCHLOROTHIAZID

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum, das durch Hemmung von Substanzen, die die tubuläre Rückresorption von Natrium im kortikalen Segment erhöhen, wasserausscheidend und blutdrucksenkend wirkt.

Hydrochlorothiazid steigert die Ausscheidung von Natrium und Chlorid im Urin und in geringerem Ausmaß auch die Ausscheidung von Kalium und Magnesium, verstärkt dadurch die Diurese und entfaltet eine blutdrucksenkende Wirkung.

Charakteristika der blutdrucksenkenden Therapie

Enalapril

Man nimmt zwar an, dass der Mechanismus, durch den Enalapril den Blutdruck senkt, hauptsächlich auf einer Unterdrückung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems basiert, aber Enalapril wirkt auch bei Patienten mit Niedrig-Renin-Hypertonie.

Die Verabreichung von Enalapril führt bei Hypertonikern zu einer Blutdrucksenkung sowohl im Liegen als auch im Stehen ohne deutlichen Anstieg der Herzfrequenz.

Eine symptomatische orthostatische Hypotonie ist selten. Bei einigen Patienten kann eine mehrwöchige Therapie erforderlich sein, bis es zu einer optimalen Blutdrucksenkung kommt. Ein plötzliches Absetzen von Enalapril ging nicht mit einem schnellen Blutdruckanstieg einher.

Eine wirksame Hemmung der ACE-Aktivität tritt im Allgemeinen 2 bis 4 Stunden nach oraler Gabe einer Einzeldosis Enalapril ein. Das Einsetzen der blutdrucksenkenden Wirkung wurde normalerweise nach einer Stunde beobachtet und die maximale Blutdrucksenkung wurde 4 bis 6 Stunden nach der Verabreichung erreicht. Die Dauer der Wirkung ist dosisabhängig. Es hat sich jedoch gezeigt, dass die blutdrucksenkenden und hämodynamischen Wirkungen bei den empfohlenen Dosierungen mindestens 24 Stunden anhalten.

In hämodynamischen Studien an Patienten mit essentieller Hypertonie war die Blutdrucksenkung von einer Abnahme des peripheren arteriellen Widerstands, einem Anstieg des Herzminutenvolumens und einer geringen oder keiner Veränderung der Herzfrequenz begleitet. Nach der Verabreichung von Enalapril kam es zu einer Zunahme der Nierendurchblutung; die glomeruläre Filtrationsrate blieb unverändert. Es gab keine Anzeichen einer Natrium- oder Wasserretention. Bei Patienten mit niedrigen glomerulären Filtrationsraten vor Behandlungsbeginn stiegen diese jedoch im Allgemeinen an.

In klinischen Kurzzeitstudien mit Diabetikern und Nichtdiabetikern mit Nierenerkrankungen wurde nach Verabreichung von Enalapril ein Rückgang der Proteinurie und der Ausscheidung von IgG und Gesamteiweiß im Urin beobachtet.

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

Hydrochlorothiazid

Die diuretische Wirkung setzt etwa nach 2 Stunden ein, erreicht ihr Maximum nach 4 Stunden und hält 6 bis 12 Stunden an.

Oberhalb einer bestimmten Dosis erreichen Thiaziddiuretika hinsichtlich der therapeutischen Wirkung ein Plateau, während unerwünschte Reaktionen zunehmen. Erweist sich die Behandlung als unwirksam, ist eine Dosissteigerung über die empfohlenen Dosen hinaus nicht sinnvoll und führt nur vermehrt zu Nebenwirkungen.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung (≥ 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 (~ 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).

IM ZUSAMMENHANG MIT DER KOMBINATION

In klinischen Studien senkte die gleichzeitige Gabe von Enalapril und Hydrochlorothiazid den Blutdruck stärker als jede der beiden Substanzen allein.

Die Gabe von Enalapril hemmt das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und vermindert tendenziell den durch Hydrochlorothiazid induzierten Kaliumverlust.

Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiaziddiuretikum entfaltet eine synergistische Wirkung und verringert außerdem das Risiko einer durch das Diuretikum allein hervorgerufenen Hypokaliämie.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die gleichzeitige Gabe von Enalapril und Hydrochlorothiazid in unterschiedlichen Dosierungen hat nur eine geringe oder gar keine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit der beiden Substanzen.

IM ZUSAMMENHANG MIT ENALAPRIL

Resorption

Nach oraler Gabe wird Enalapril rasch resorbiert, und seine maximalen Serumkonzentrationen werden innerhalb einer Stunde erreicht. Auf Basis der Wiederfindungsrate im Urin beträgt die Resorption von Enalapril aus dem oral verabreichten Enalaprilmaleat etwa 60 %. Die Resorption von oralem Enalapril wird durch die Anwesenheit von Nahrung im Gastrointestinaltrakt nicht beeinflusst.

Verteilung

Nach der Resorption wird oral verabreichtes Enalapril schnell und umfassend zu Enalaprilat, einem starken ACE-Hemmer, hydrolysiert. Maximale Serumkonzentrationen von Enalaprilat werden 3 bis 4 Stunden nach oraler Gabe von Enalaprilmaleat erreicht. Die effektive Akkumulationshalbwertszeit von Enalaprilat nach mehrfacher Gabe oralen Enalaprils beträgt 11 Stunden. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion wurden konstante Plasmaspiegel (Steady state-Konzentrationen) von Enalaprilat nach 4 Behandlungstagen erreicht.

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

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 µg/l (Bereich 0,54 bis 5,9 µg/l). Die durchschnittliche Spitzenkonzentration von Enalaprilat lag bei 1,7 µg/l (Bereich 1,2 bis 2,3 µg/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 µg/l und ungefähr 9 Stunden nach der Einnahme Enalaprilat-Spitzenkonzentrationen von 0,75 µg/l. Die in der Muttermilch über 24 Stunden gemessene Gesamtmenge von Enalapril betrug 1,44 µg/l, die von Enalaprilat 0,63 µg/l. Enalaprilat Spiegel 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 µg/l); die Enalapril Spiegel wurden nicht ermittelt.

Biotransformation

Mit Ausnahme der Umwandlung zu Enalaprilat gibt es keine Hinweise auf einen bedeutenden Metabolismus von Enalapril.

Elimination

Die Ausscheidung von Enalaprilat erfolgt hauptsächlich über die Nieren. Hauptbestandteile im Urin sind Enalaprilat, das etwa 40 % der Dosis ausmacht, und unverändertes Enalapril (etwa 20 %).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Enalapril- und Enalaprilatexposition ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz erhöht. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance 40–60 ml/min) war nach Verabreichung von 5 mg einmal täglich die AUC von Enalaprilat im Steady state etwa 2-mal größer als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance ≤ 30 ml/min) war die AUC etwa um das 8-Fache größer. Bei einer derart ausgeprägten Niereninsuffizienz sind die effektive Halbwertszeit von Enalaprilat nach Mehrfachgaben von Enalaprilmaleat und die Zeit bis zum Erreichen des Steady state verlängert (siehe Abschnitt 4.2 Niereninsuffizienz).

Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden. Die Dialyseclearance beträgt 62 ml/min.

IM ZUSAMMENHANG MIT HYDROCHLOROTHIAZID

Resorption

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid relativ schnell resorbiert.

Die Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid variiert zwischen 60 und 80 %. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) liegt zwischen 1,5 und 5 Stunden bei einem Mittelwert von etwa 4 Stunden.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 40 %.

Die mittlere Plasmahalbwertszeit bei nüchternen Personen wurde mit 5 bis 15 Stunden angegeben.

Elimination

Hydrochlorothiazid wird rasch über die Nieren eliminiert und unverändert (> 95 %) mit dem Urin ausgeschieden. Mindestens 61 % der oralen Dosis werden innerhalb 24 Stunden unverändert ausgeschieden.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Studien zur Reproduktionstoxizität lassen darauf schließen, dass Enalapril keine Auswirkungen auf die Fertilität und die Reproduktionsleistung von Ratten hat und nicht teratogen ist. In einer Studie, in der weibliche Ratten vor der Paarung und während der Gestation Enalapril erhielten, kam es während der Säugeperiode zu einer erhöhten Todesrate bei den Jungtieren.

Die Verbindung passiert die Plazenta und geht in die Muttermilch über.

Die Klasse der Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer haben sich als fetotoxisch (Schädigungen und/oder Tod des Feten verursachend) erwiesen, wenn sie im 2. oder 3. Trimenon der Schwangerschaft gegeben werden.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat

Lactose-Monohydrat

Magnesiumstearat

Maisstärke

Natriumhydrogencarbonat

Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in OPA-AL-PVC/AL-Blisterstreifen in einer Faltschachtel verpackt.

Packungsgrößen: 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 50x1, 60, 84, 90, 98, 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-27517

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03.04.2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22.04.2010

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.