

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHUNG DES ARZNEIMITTELS

Enalapril/HCT +pharma Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 20 mg Enalaprilmaleat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 154,07 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Hellorange, runde, bikonvexe Tabletten mit beidseitiger Bruchkerbe mit einem Durchmesser von 9 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Enalapril/HCT +pharma wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der essentiellen Hypertonie, die mit einem ACE-Hemmer als Monotherapie nicht ausreichend behandelt werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundsätzlich wird die Behandlung des Bluthochdrucks mit einem Einzelwirkstoff in niedriger Dosierung begonnen. Deshalb ist Enalapril/HCT +pharma nicht als Initialtherapie geeignet.

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung beträgt eine Tablette täglich, vorzugsweise morgens.

Besondere Patientengruppen

Vorbehandlung mit Diuretika

Nach der ersten Dosis von Enalapril/HCT +pharma kann es zu einer symptomatischen Hypotonie kommen, insbesondere bei Patienten mit Flüssigkeits- oder Salzverlust aufgrund einer vorangegangenen Behandlung mit Diuretika. Daher ist die Diuretikatherapie 2-3 Tage vor Beginn einer Behandlung mit Enalapril/HCT +pharma abzusetzen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn dies nicht möglich ist, ist die Behandlung mit 5 mg Enalapril alleine (ohne Hydrochlorothiazid) zu beginnen.

Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min ist Enalapril/HCT kontraindiziert.
Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30-80 ml/min ist die Dosiseinstellung besonders sorgfältig vorzunehmen (Titration der Einzelkomponenten).

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

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

Frauen: Obiger Wert ist mit dem Faktor 0,85 zu multiplizieren.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche

Aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit wird Enalapril/HCT bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamid-Derivate (mögliche Kreuzreaktion mit Thiaziden).
- Angioödem in der Anamnese im Zusammenhang mit der Einnahme eines ACE-Hemmers.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Häodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie.
- Anurie.
- Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min).
- Schwere Leberfunktionsstörung (Praecoma/Coma hepaticum).
- 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Enalapril/HCT mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Mit der Anwendung von Enalapril/HCT darf nicht früher als 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis von Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe 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 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 regelmäßige Serum-Elektrolyte zu bestimmen. Mit besonderer

Aufmerksamkeit ist bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulären Erkrankungen vorzugehen, da bei diesen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder einem zerebralen Zwischenfall führen könnte.

Bei Hypertonikern mit Herzinsuffizienz (mit oder ohne einhergehende Niereninsuffizienz) wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet.

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

Nierenfunktionsstörung

Enalapril/HCT darf 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 Enalapril/HCT abzusetzen. In diesen Situationen besteht die Möglichkeit einer zugrundeliegenden Nierenarterienstenose (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Enalaprilmaleat, Renovaskuläre Hypertonie in Abschnitt 4.4).

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 5.1). Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, hat dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck zu erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sind bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig anzuwenden.

Hyperkaliämie

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

Lithium

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

Enalaprilmaleat

Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

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

Nierenfunktionsstörung

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

Renovaskuläre Hypertonie

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

Nierentransplantation

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

Hämodialyse-Patienten

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

Leberversagen

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

Neutropenie/Agranulozytose

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

Hyperkaliämie

ACE-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 bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder bei Patienten die Kalium-Ergänzungsmittel (inklusive Salzsubstitution), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol, auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt, und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor Blocker einnehmen, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor Blocker müssen bei Patienten, die ACE-Inhibitoren einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden und die Nierenfunktion muss überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Diabetiker

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

Überempfindlichkeit/Angioödem

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

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

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist aufgrund eines erhöhten Risikos für die Bildung eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Therapie mit Sacubitril/Valsartan darf nicht innerhalb von 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis Enalapril/HCT begonnen werden. Wenn die Therapie mit Sacubitril/Valsartan beendet wird, darf die Therapie mit Enalapril/HCT nicht innerhalb von 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B. Temsirolimus, Sirolimus, Everolimus) und Vildagliptin, kann zu einem erhöhten Risiko für die Bildung 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, persistierend und klingt nach Absetzen der Therapie ab. Bei der Differentialdiagnose des Hustens ist ein durch ACE-Hemmer induzierter Husten in Erwägung zu ziehen.

Operation/Anästhesie

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

Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft ist keine Therapie mit ACE-Hemmern zu beginnen. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, ist vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umzustellen, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, ist die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abzusetzen und, falls erforderlich, mit einer alternativen Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Ethnische Unterschiede

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

Hydrochlorothiazid

Nierenfunktionsstörung

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

Lebererkrankungen

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

Metabolische und endokrine Wirkungen

Thiazidtherapie kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung von Antidiabetika, inklusive Insulin, kann erforderlich werden (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Enalaprilmaleat, Diabetiker im Abschnitt 4.4).

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

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

Obwohl für Enalapril/HCT +pharma keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vorliegen, sind, wie bei allen Patienten unter Diuretikatherapie, die Serum-Elektrolyte in geeigneten Abständen zu bestimmen.

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

Obwohl sich während einer Behandlung mit Thiazid-Diuretika eine Hypokaliämie entwickeln kann, kann die gleichzeitige Gabe von Enalapril die diuretikainduzierte Hypokaliämie vermindern. Das Risiko für eine Hypokaliämie ist erhöht bei Patienten mit Leberzirrhose, Patienten, die eine beschleunigte Diurese durchmachen, Patienten mit unzureichender oraler Aufnahme von Elektrolyten sowie Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

Augenerkrankungen

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom: Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Zu den Symptomen gehören akutes Auftreten verminderter Sehschärfe oder Augenschmerzen, typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu dauerhaftem Verlust der Sehkraft führen. Als Sofortmaßnahme ist die Einnahme des Arzneimittels so rasch wie möglich zu beenden. Eine unverzügliche medizinische Versorgung oder gegebenenfalls chirurgische Behandlung ist bei unkontrollierbarem Augeninnendruck in Betracht zu ziehen. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms stellen möglicherweise eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte dar.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

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

Patienten, die Hydrochlorothiazid einnehmen, sind über das NMSC-Risiko zu informieren, und es ist ihnen zu raten, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sind mögliche vorbeugende Maßnahmen zu empfehlen,

um das Risiko für Hautkrebs zu minimieren; z.B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sind unverzüglich zu untersuchen, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, ist die Verwendung von Hydrochlorothiazid zu überdenken (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 soll Enalapril/HCT +pharma abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Anti-Doping-Test

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

Überempfindlichkeit

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

Sonstige Bestandteile

Enalapril/HCT +pharma enthält 154,07 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid

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

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

Andere Antihypertensiva

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

Lithium

Während der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und Lithium wurde über reversible Anstiege der Lithium-Konzentrationen im Serum und toxische Wirkungen berichtet. Die gleichzeitige

Gabe von Thiazid-Diuretika kann die Lithium-Konzentrationen im Serum und damit das Risiko für eine Lithium-Toxizität durch ACE-Hemmer erhöhen. Die Anwendung von Enalapril/HCT mit Lithium wird daher nicht empfohlen, aber wenn diese Kombination als notwendig erachtet wird, ist eine sorgfältige Überwachung der Lithium-Konzentrationen im Serum erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-steroidale antiinflammatorisch wirksame Arzneimittel (NSAIDs)

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

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

Enalaprilmaleat

Arzneimittel, die das Risiko für Angioödem erhöhen

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Inhibitoren mit Sacubitril/Valsartan ist, aufgrund eines erhöhten Risikos für Angioödem, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Inhibitoren mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko für die Bildung eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate oder andere Arzneimittel, die die Serum-Kalium Werte erhöhen können

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

Ciclosporin

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

Heparin

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

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

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

Trizyklische Antidepressiva/Neuroleptika/Anästhetika

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

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern abschwächen.

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).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko für ein Angioödem führen (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und Betablocker

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

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

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

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

Gold

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

Hydrochlorothiazid

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

Thiazide können das Ansprechen auf Tubocurarin erhöhen.

Alkohol, Barbiturate oder Opioid-Analgetika

Eine Potenzierung einer orthostatischen Hypotonie kann auftreten.

Antidiabetika (Orale Substanzen und Insulin)

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

Colestyramin und Colestipol-Harze

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

Verlängerung des QT-Intervalls (z.B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron, Sotalol)
Erhöhtes Risiko für Torsades de pointes.

Digitalisglykoside

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

Corticosteroide, ACTH

Gesteigerter Elektrolytverlust, insbesondere Hypokaliämie.

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

Hydrochlorothiazid kann einen Kalium- und/oder Magnesiumverlust erhöhen.

Katecholamine (z.B. Noradrenalin)

Die Wirkung von Katecholaminen kann vermindert sein.

Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat)

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Enalapril

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

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-Hemmern nicht als unumgänglich angesehen wird, sind Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf eine alternative blutdrucksenkende Therapie umzustellen, für die ein etabliertes Sicherheitsprofil während der Schwangerschaft nachgewiesen ist. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern sofort abzusetzen und, falls erforderlich, mit einer alternativen Therapie zu beginnen.

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 (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) wirken kann (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. Ist es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer ACE-Hemmer-Exposition gekommen, wird eine Ultraschalluntersuchung 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 Thrombozytopenien verursachen.

Hydrochlorothiazid ist nicht bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie anzuwenden, da ein Risiko für verringertes Plasmavolumen und placentare Minderperfusion ohne einen Nutzen für den Verlauf der Erkrankung besteht.

Hydrochlorothiazid ist bei schwangeren Frauen mit essentieller Hypertonie nicht anzuwenden, außer in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung in Frage kommt.

Stillzeit

Enalapril

Begrenzte pharmakokinetische Daten zeigen äußerst geringe Konzentrationen in der Muttermilch (siehe Abschnitt 5.2).

Obwohl diese Konzentrationen klinisch unbedeutend erscheinen, wird die Anwendung von Enalapril/HCT 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 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 während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Enalapril/HCT während der Stillzeit angewendet wird, ist die Dosis so gering wie möglich zu halten.

Fertilität

Bisher gibt es keine Daten zur Auswirkung von Enalapril/HCT auf die Fertilität beim Menschen. (Bei Ratten zeigte Enalapril/HCT keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit.)

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Über folgende Nebenwirkungen wurde mit Enalapril/HCT oder den Einzelsubstanzen (Enalapril oder Hydrochlorothiazid) in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet:

Folgende Begriffe werden verwendet, um die Häufigkeit zu erfassen:

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)

Systemorganklassen	Häufigkeit	Nebenwirkung
--------------------	------------	--------------

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Nicht bekannt	Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Anämie (einschließlich aplastische und hämolytische Anämie)
	Selten	Neutropenie, Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarksdepression, Leukopenie, Panzytopenie, Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankungen
Endokrine Erkrankungen	Nicht bekannt	Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormon Sekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Anstieg der Werte von Cholesterin und Triglyzeriden, Hyperurikämie
	Gelegentlich	Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypomagnesiämie, Gicht**, Hyponatriämie
	Selten	Anstieg der Blutglucose
	Sehr selten	Hyperkalzämie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Kopfschmerzen, Depression, Geschmacksstörungen, Synkope
	Gelegentlich	Verwirrheitszustände, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Parästhesien, Vertigo, Libidoverlust**
	Selten	verändertes Träumen, Schlafstörungen, Parese (aufgrund von Hypokaliämie)
Augenerkrankungen	Sehr häufig	verschommenes Sehen
	Nicht bekannt	Aderhauterguss
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	Sehr häufig	Schwindel
	Häufig	Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie
	Gelegentlich	Palpitationen, Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärer Insult* (vermutlich infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei Hochrisiko-Patienten [siehe Abschnitt 4.4])
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie, orthostatische Hypotonie
	Gelegentlich	Flush
	Selten	Raynaud-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	trockener Reizhusten
	Häufig	Dyspnoe
	Gelegentlich	Rhinorrhö, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma
	Selten	Lungeninfiltrate, Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem), Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie
	Sehr selten	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Diarrhö, Bauchschmerzen
	Gelegentlich	Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Appetitlosigkeit, Reizmagen, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus, Flatulenz**

	Selten	Stomatitis/apthöse Ulzerationen, Glossitis
	Sehr selten	intestinales Angioödem
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Anstieg der Leberenzyme, Anstieg von Serum-Bilirubin, Leberversagen, hepatische Nekrose (auch letal), Hepatitis (hepatozellulär oder cholestatisch), Gelbsucht, Cholezystitis (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Cholelithiasis)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag (Exanthem), Überempfindlichkeit/Angioödem: Über Angioödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
	Gelegentlich	Diaphoresis, Pruritus, Urtikaria, Alopezie
	Selten	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Purpura, kutaner Lupus erythematodes, Erythrodermie, Pemphigus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Muskelkrämpfe***
	Gelegentlich	Arthralgie**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Anstieg von Serum-Kreatinin
	Gelegentlich	Anstieg von Serum-Harnstoff, Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen, Proteinurie
	Selten	Oligurie, interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Impotenz
	Selten	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie
	Häufig	Schmerzen im Brustkorb, Müdigkeit
	Gelegentlich	Unwohlsein, Fieber

* 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 Hydrochlorothiazid und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

Es wurde über einen Symptomenkomplex berichtet, der mit einigen oder allen der folgenden Symptome einhergehen kann:

Fieber, Serositis, Vaskulitis, Myalgie/Myositis, Arthralgie/Arthritis, positive ANA-Titer, erhöhte BSG, Eosinophilie und Leukozytose.

Hautausschlag, Photosensibilität oder andere dermatologische Manifestationen können auftreten.

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. Die Therapie erfolgt symptomorientiert und unterstützend. Die Behandlung mit Enalapril/HCT ist abubrechen und der Patient engmaschig zu überwachen. Als Maßnahmen werden vorgeschlagen: induziertes Erbrechen, Verabreichung von Aktivkohle und Laxantien bei erst kurz zurückliegender Einnahme und Korrektur einer Dehydratation, Elektrolytentgleisung und Hypotonie mittels Standardmaßnahmen.

Enalaprilmaleat

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

Die empfohlene Therapie einer Überdosierung ist die Infusion physiologischer Kochsalzlösung. Im Fall eines Blutdruckabfalls ist der Patient in Schocklagerung zu bringen. Falls verfügbar, kann auch eine Therapie mit einer Angiotensin II-Infusion und/oder einer intravenösen Katecholamin-Infusion in Betracht gezogen werden. Wurden die Tabletten erst kurz zuvor eingenommen, sind Maßnahmen zur Elimination von Enalaprilmaleat zu treffen (z.B. Erbrechen, Magenspülung, Anwendung von Adsorbentien und Natriumsulfat).

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

Hydrochlorothiazid

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Diuretika; Enalapril und Diuretika;
ATC-Code: C09BA02

Enalapril/HCT +pharma 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 Antihypertensivum, das einen Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität bewirkt. Der Mechanismus der blutdrucksenkenden Wirkung der Thiazide ist nicht bekannt. Hydrochlorothiazid hat im Allgemeinen keine Wirkung auf den normalen Blutdruck.

Enalapril/HCT 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 Enalapril/HCT ist signifikant höher als jene nach alleiniger Gabe von Enalapril. Darüber hinaus hält die blutdrucksenkende Wirkung von Enalapril/HCT 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 bei der therapeutischen Wirkung von Enalapril noch nicht geklärt.

Wirkmechanismus

Die blutdrucksenkende Wirkung von Enalapril wird primär der Unterdrückung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zugeschrieben. Dennoch wirkt Enalapril auch bei Patienten mit „Low-Renin-Hypertonie“ blutdrucksenkend.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei Hypertonikern führt Enalapril zu einer 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 bis 6 h nach Gabe ein. Die Wirkdauer ist dosisabhängig. In den empfohlenen Dosierungen werden die antihypertensiven und hämodynamischen Wirkungen jedoch mindestens 24 h aufrechterhalten.

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

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

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

Duale Blockade

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans

Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sind ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig anzuwenden.

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 für unerwünschte 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 Hydrochlorothiazid 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 Hydrochlorothiazid -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 Hydrochlorothiazid: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Enalaprilmaleat

Resorption

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

Verteilung

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. Der Serum-Konzentrationsverlauf von Enalaprilat weist eine lange terminale Phase auf, die scheinbar mit der Bindung an ACE in Zusammenhang steht. Bei Probanden mit normaler Nierenfunktion wurde im Serum der Steady state der Enalaprilat-Konzentration nach 4-tägiger Behandlung erreicht.

Die Bindung von Enalaprilat an Plasmaproteine liegt unter 60 %.

Biotransformation

Abgesehen von der Umwandlung von Enalaprilmaleat zu Enalaprilat, die in der Leber geschieht, gibt es keine Hinweise auf einen signifikanten Metabolismus von Enalapril.

Elimination

Die Ausscheidung von Enalaprilat erfolgt primär über die Nieren. Hauptsächlich werden im Urin Enalaprilat (ca. 40 % einer Dosis) sowie unverändertes Enalapril (ca. 20 %) wiedergefunden. Die Eliminationshalbwertszeit von Enalaprilat beträgt ca. 35 Stunden.

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

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 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.

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

Hydrochlorothiazid

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert.

Elimination

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

Die terminale Halbwertszeit beträgt 6 bis 15 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

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

Leberfunktionsstörungen

Leberfunktionsstörungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid nicht signifikant.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxizitätsstudien deuten darauf hin, dass Enalapril keine Auswirkungen auf die Fertilität und Reproduktivität bei Ratten hat und nicht teratogen ist.

Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Croscarmellose Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Eisenoxid gelb (E172), Eisenoxid rot (E172), vorverkleisterte Stärke, Natriumhydrogencarbonat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 35, 40, 42, 49, 50, 56 und 60 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

+pharma arzneimittel gmbh

8054 Graz, Österreich

E-Mail: pluspharma@pluspharma.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-28358

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17.06.2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06.02.2017

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig