

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Enaplus AL 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 122,16 mg Lactose-Monohydrat und 2,792 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Weißer, runder, flacher Tablette mit abgerundeten Kanten und einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der essenziellen Hypertonie.

Die fixe Dosiskombination in Enaplus AL 20 mg/12,5 mg (20 mg Enalaprilmaleat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid) ist indiziert bei Patienten, deren Blutdruck mit Enalaprilmaleat oder Hydrochlorothiazid alleine nicht ausreichend reguliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis von Enaplus AL 20 mg/12,5 mg sollte zunächst anhand des Ansprechens der Enalaprilmaleat-Komponente aus der Kombination ermittelt werden. Eine individuelle Dosistitration für beide Wirkstoffe kann empfohlen werden. Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Essentielle Hypertonie

Die übliche Dosis beträgt 1-mal täglich 1 Tablette Enaplus AL 20 mg/12,5 mg.

Die Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Vorbehandlung mit Diuretika

Eine Behandlung mit Diuretika sollte 2–3 Tage vor Beginn der Therapie mit Enaplus AL 20 mg/12,5 mg abgebrochen werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Thiazid-Diuretika sind unter Umständen nicht die geeigneten Diuretika für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und sind nicht wirksam bei einer Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min (z.B. mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung) (siehe Abschnitt 4.3).

Die Dosis von Enalapril sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, deren Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 80 ml/min beträgt, titriert werden, bevor auf Enaplus AL 20 mg/12,5 mg umgestellt wird. Bei diesen Patienten werden Schleifendiuretika gegenüber Thiaziden bevorzugt. Die Dosis von Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid sollte so niedrig wie möglich ge-

halten werden (siehe Abschnitt 4.4). Während der Behandlung mit Enaplus AL 20 mg/12,5 mg ist die Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern sind nicht belegt.

Ältere Patienten

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der gleichzeitigen Einnahme von Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid erwiesen sich in klinischen Studien bei älteren Patienten im Vergleich mit jüngeren Patienten als gleichwertig. Die Dosis sollte an die Nierenfunktion der älteren Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4)

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min),
- Anurie,
- Patienten mit anamnestisch bekanntem angioneurotischen Ödem infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie,
- Patienten mit hereditärem oder idiopathischem Angioödem,
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamid-verbundene Arzneimittel,
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6),
- schwere Leberinsuffizienz.
- Die gleichzeitige Anwendung von Enaplus AL 20 mg/12,5 mg mit Aliskirenhaltigen 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).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

**Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid
Hypotonie und Störungen im Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt**

Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie kommt es nur selten zu einem symptomatischen Blutdruckabfall. Bei Hypertonikern ist unter Enaplus AL 20 mg/12,5 mg eher dann mit einer symptomatischen Hypotonie zu rechnen, wenn ein Volumenmangel oder Elektrolytstörungen vorliegen, die u.U. auf eine Diuretika-Therapie, Kochsalzrestriktion, Dialyse-Behandlung, Durchfall oder Erbrechen zurückzuführen sind (siehe Abschnitt 4.5 sowie 4.8). Regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte sollte bei diesen Patienten in angemessenen Abständen durchgeführt werden. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen oder zerebrovaskulären Erkrankungen geboten, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall auslösen kann. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz (mit oder ohne Nierenfunktionsstörung) wurde ein symptomatischer Blutdruckabfall beobachtet.

Bei Hypotonie ist der Patient in Rückenlage zu bringen und falls erforderlich sollte eine

intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung gegeben werden. Eine vorübergehende hypotone Kreislaufreaktion stellt keine Kontraindikation für eine weitere Therapie dar; diese ist nach Normalisierung des Blutdrucks nach erfolgter Volumenexpansion in der Regel problemlos durchzuführen.

Nierenfunktionseinschränkung

Enaplus AL 20 mg/12,5 mg sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min und > 30 ml/min) erst angewendet werden, wenn die Dosistitration von Enalapril die Gabe der in dieser Arzneiform enthaltenen Dosierung erforderlich gemacht hat (siehe Abschnitt 4.2).

Bei einigen Hypertonie-Patienten ohne eine bekannte frühere Nephropathie zeigte sich ein Anstieg von Harnstoff und Kreatinin im Blut bei einer gleichzeitigen Gabe von Enalapril und einem Diuretikum (siehe Enalaprilmaleat, Nierenfunktionseinschränkung; Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionseinschränkung in Abschnitt 4.4). In diesen Fällen sollte die Behandlung mit Enaplus AL 20 mg/12,5 mg beendet werden. In dieser Situation sollte an die Möglichkeit einer zugrundeliegenden Nierenarterienstenose gedacht werden (siehe Enalaprilmaleat, renovaskuläre Hypertonie in Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Enaplus AL 20 mg/12,5 mg in Kombination mit Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einer Nierenfunktionsstörung (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Hyperkaliämie

Die Kombination von Enalapril mit einem niedrig dosierten Diuretikum schließt nicht das Auftreten einer Hyperkaliämie aus (siehe Enalaprilmaleat, Hyperkaliämie in Abschnitt 4.4).

Lithium

Eine gleichzeitige Anwendung von Lithium zusammen mit Enalapril und Diuretika ist im Allgemeinen nicht zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.5).

Lactose

Enaplus AL 20 mg/12,5 mg enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Enaplus AL 20 mg/12,5 mg nicht einnehmen.

Natrium

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

Enalaprilmaleat

Aortenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

Wie alle Vasodilatoren sollten ACE-Hemmer mit Vorsicht bei Patienten mit Verengungen der linksventrikulären Klappen oder mit Obstruktionen des Aortenausflusses eingesetzt und im Fall eines kardiogenen Schocks und hämodynamisch signifikanter Obstruktion vermieden werden.

Nierenfunktionseinschränkung

In Zusammenhang mit Enalapril wurde über Nierenversagen berichtet, welches insbesondere bei Patienten mit schwerer Herz-

insuffizienz oder zugrundeliegender Nieren-erkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose, auftrat. Bei unmittelbarer Diagnose und angemessener Behandlung ist im Rahmen einer Behandlung mit Enalapril eine Niereninsuffizienz meist reversibel (siehe Abschnitt 4.2 und Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionseinschränkung; Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionseinschränkung in Abschnitt 4.4).

Renovaskuläre Hypertonie

Bei Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder einseitiger Nierenarterienstenose bei Einzelniere besteht bei der Behandlung mit ACE-Hemmern ein erhöhtes Risiko einer Hypotonie und Niereninsuffizienz. Es kann bereits bei leichten Veränderungen des Serum-Kreatinins zu einem Verlust der Nierenfunktion kommen.

Bei diesen Patienten sollte die Behandlung unter engmaschiger ärztlicher Überwachung und Kontrolle der Nierenfunktion begonnen werden.

Nierentransplantation

Es liegen keine Erfahrungen vor bezüglich der Anwendung von Enalapril bei Patienten mit vor kurzem erfolgter Nierentransplantation. Eine Behandlung mit Enalapril wird daher nicht empfohlen.

Hämodialyse-Patienten

Die Anwendung von Enalapril ist nicht indiziert bei Patienten, die aufgrund von Nierenversagen eine Hämodialyse-Behandlung bekommen. Über anaphylaktoide Reaktionen wurde bei Patienten berichtet, die mit high-flux-Membranen (z.B. AN 69®) dialysiert werden und gleichzeitig mit einem ACE-Hemmer behandelt werden. Es wird daher empfohlen, bei diesen Patienten andere Membrantypen zur Dialyse oder eine andere Gruppe von Antihypertonika einzusetzen.

Leberinsuffizienz

Die Anwendung von ACE-Hemmern wurde selten in Verbindung gebracht mit einem Syndrom, welches mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt, bis zu einer fulminanten hepatischen Nekrose fortschreitet und (manchmal) tödlich verläuft. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Patienten unter Therapie mit ACE-Hemmern, bei denen eine Gelbsucht oder starke Erhöhungen der Leberenzyme auftreten, sollten den ACE-Hemmer absetzen und ärztlich überwacht werden (siehe Hydrochlorothiazid, Lebererkrankung in Abschnitt 4.4).

Neutropenie/Agranulozytose

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten unter Therapie mit ACE-Hemmern berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und keinen weiteren Komplikationsfaktoren tritt eine Neutropenie selten auf. Enalapril muss bei Patienten mit vaskulärer Kollagenkrankheit, Patienten unter Behandlung mit Immunsuppressiva, Allopurinol oder Procaïnamid oder bei einer Kombination dieser Komplikationsfaktoren mit äußerster Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei vorbestehender Nierenfunktionsstörung. Bei einigen dieser Patienten entwickelten sich schwere Infektionen, die in einigen

Fällen nicht auf eine intensive Therapie mit Antibiotika ansprachen. Wird bei diesen Patienten Enalapril angewendet, ist eine regelmäßige Überwachung der weißen Blutkörperchen angeraten und die Patienten sollten angehalten werden, jedes Anzeichen einer Infektion mitzuteilen.

Hyperkaliämie

Bei mit einem ACE-Hemmer – einschließlich Enalapril – behandelten Patienten wurden Erhöhungen der Kaliumwerte im Serum beobachtet. Patienten, für die ein Risiko besteht, eine Hyperkaliämie zu entwickeln, sind Patienten mit Niereninsuffizienz, Verschlechterung der Nierenfunktion, hohes Lebensalter (>70 Jahre), Diabetes mellitus, zusätzliche Ereignisse insbesondere Dehydratation, akute Herzdekompensation, metabolische Azidose und gleichzeitige Behandlung mit kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumsupplementen oder kaliumhaltigen Salzersatzpräparaten oder wenn diese Patienten andere Arzneimittel, die zu Erhöhungen der Kaliumwerte im Serum führen können (z.B. Heparin, Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol), anwenden. Die gleichzeitige Anwendung von Kaliumsupplementen, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzersatzpräparaten kann insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal tödlich endende Arrhythmien verursachen. Wird eine gleichzeitige Anwendung von Enalapril und der oben genannten Mittel für erforderlich gehalten, sollte die Anwendung mit Vorsicht erfolgen und es wird eine regelmäßige Überwachung des Kaliums im Serum empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Diabetiker

Diabetiker, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollten im 1. Monat einer ACE-Hemmer-Therapie darauf hingewiesen werden, dass sie verstärkt auf Anzeichen einer Hypoglykämie achten müssen (siehe Hydrochlorothiazid, Metabolische und endokrine Wirkungen in Abschnitt 4.4 sowie Abschnitt 4.5).

Überempfindlichkeit/Angioneurotisches Ödem

Angioneurotische Ödeme von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/ oder Larynx wurden bei Patienten, die mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern wie Enalapril behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten. In diesen Fällen sollte Enaplus AL 20 mg/12,5 mg sofort abgesetzt und eine geeignete Überwachung des Patienten eingeleitet werden, um zu gewährleisten, dass die Symptome vollständig abgeklungen sind, bevor der Patient aus dem Krankenhaus entlassen wird. Sogar in den Fällen, in denen die Schwellungen ohne Vorliegen von Atembeschwerden ausschließlich auf die Zunge beschränkt bleiben, können die Patienten verlängerte Beobachtungszeiten erfordern, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden eventuell nicht ausreichend wirksam ist.

In sehr seltenen Fällen können angioneurotische Ödeme in Verbindung mit Larynx-ödem oder Kehlkopfödem tödlich verlaufen. Bei Patienten, bei denen Zunge, Glottis oder Kehlkopf beteiligt sind, kann es zu einer Atemwegsobstruktion kommen, insbesondere bei Patienten mit einer Operation im Bereich der Atemwege in der Vorgeschichte. Sobald Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, so dass eine Atemwegs-obstruktion droht, sollte unverzüglich eine geeignete Behandlung wie z.B. subkutane Gabe einer Epinephrin-Lösung 1 : 1000 (0,3–0,5 ml) und/oder Maßnahmen zur Freihaltung der Atemwege eingeleitet werden.

ACE-Hemmer-induzierte angioneurotische Ödeme treten bei Patienten schwarzer Hautfarbe häufiger auf als bei weißen Patienten. Es hat den Anschein, als haben Patienten mit schwarzer Hautfarbe generell ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Angioödems.

Patienten mit einem anamnestisch bekannten angioneurotischen Ödem, welches nicht auf ACE-Hemmer zurückzuführen war, können ein erhöhtes Angioödem-Risiko besitzen, wenn sie ACE-Hemmer erhalten (siehe auch Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung von mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus)

Bei Patienten, die eine gleichzeitige Therapie mit mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) erhalten, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko eines Angioödems (z.B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge, mit oder ohne Beeinträchtigung der Atemwege) (siehe Abschnitt 4.5).

Anaphylaktische Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte

Selten sind bei Patienten, die gegen Insektengifte desensibilisiert wurden und einen ACE-Hemmer erhielten, lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen aufgetreten.

Diese Reaktionen wurden verhindert, indem die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Desensibilisierungstherapie zeitweise abgesetzt wurde.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese

Selten entwickeln Patienten, die eine (LDL)-Apherese mit Dextransulfat und gleichzeitig ACE-Hemmer erhalten, lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen.

Diese Reaktionen wurden verhindert, indem die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder LDL-Apherese zeitweise abgesetzt wurde.

Husten

Bei der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Der Husten ist gekennzeichnet als nicht produktiv, anhaltend und nach Absetzen reversibel. Husten, der durch ACE-Hemmer ausgelöst wird, sollte in die Differentialdiagnose eines Hustens einfließen.

Operation/Anästhesie

Bei Patienten, die sich einer größeren Operation oder einer Narkose mit Anästhetika unterziehen, die einen Blutdruckabfall bewirken, blockiert Enalapril die Bildung von Angiotensin II, welches sich in Folge der Kom-

pensatorischen Reninsekretion bildet. Tritt ein Blutdruckabfall auf, der möglicherweise auf diesen Mechanismus zurückzuführen ist, kann dieser durch Volumenexpansion korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft und Stillzeit

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

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

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

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

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

Ethnische Unterschiede

Wie andere ACE-Hemmer führt Enalapril bei schwarzen Patienten zu einer geringeren Senkung des Blutdrucks als bei nicht-schwarzen, möglicherweise wegen einer höheren Prävalenz von niedrigen Renin-Konzentrationen bei der schwarzen hypertensiven Bevölkerung.

Hydrochlorothiazid

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung sind Thiazide nicht die für die Behandlung angemessenen Diuretika und sind bei einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min oder darunter unwirksam (z.B. bei einer mittelschweren oder schweren Niereninsuffizienz) (siehe Abschnitte 4.2 und Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionseinschränkung; Enalaprilmaleat, Nierenfunktionseinschränkung in Abschnitt 4.4).

Leberinsuffizienz

Da kleinere Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebungen ein hepatisches Koma hervorrufen können, sollten Thiazide bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen und fortschreitender Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Enalaprilmaleat, Leberversagen in Abschnitt 4.4).

Metabolische und endokrine Effekte

Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung von Insulin oder oralen Hypoglykämika kann bei Diabetikern erforderlich sein (siehe Enalaprilmaleat, Diabetiker in Abschnitt 4.5).

Ein Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridspiegel kann mit einer Thiazid-Diuretika-Therapie in Verbindung gebracht werden. Jedoch wurde bei einer 12,5 mg Dosierung von Hydrochlorothiazid über nur sehr geringe bzw. keine Wirkung berichtet. Darüber hinaus wurde in klinischen Studien mit 6 mg Hydrochlorothiazid über keinen klinisch relevanten Effekt auf Blutzucker-, Cholesterin-, Triglycerid-, Natrium-, Magnesium- und Kalium-Spiegel berichtet

Bei manchen Patienten kann es unter der Behandlung mit Thiaziden zu Hyperurikämie kommen bzw. Gicht ausgelöst werden. Die hyperurikämische Wirkung scheint dosisabhängig zu sein und ist bei einer Hydrochlorothiaziddosis von 6 mg klinisch nicht relevant.

Außerdem kann Enalapril die Harnsäure im Urin erhöhen und somit die hyperurikämische Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Bei jedem mit Diuretika behandelten Patienten sollten die Serum-Elektrolyte in periodischen Abständen kontrolliert werden.

Thiazide (einschließlich Hydrochlorothiazid) können zu Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt führen (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose). Warnzeichen einer Störung im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt sind Xerostomie, Durst, Schwächegefühl, Lethargie, Somnolenz, Ruhelosigkeit, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelermüdung, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und Magen-Darm-Störungen wie z.B. Übelkeit und Erbrechen.

Obwohl sich während einer Anwendung von Thiazid-Diuretika eine Hypokaliämie entwickeln kann, kann die gleichzeitige Therapie mit Enalapril eine durch Diuretika verursachten Hypokaliämie abschwächen. Das höchste Risiko einer Hypokaliämie besteht bei Patienten mit Leberzirrhose, Patienten mit forcierter Diurese, Patienten mit unzureichender Einnahme von Elektrolyten und bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Bei heißem Wetter kann bei Patienten mit Ödemen eine Hyponatriämie auftreten.

Ein Chloridmangel ist im Allgemeinen von leichter Art und erfordert in der Regel keine Behandlung.

Thiazide können die Calciumausscheidung im Harn reduzieren und eine zeitweilige und leichte Erhöhung des Serum-Calciums verursachen, wenn keine bekannten Störungen im Calcium-Metabolismus vorliegen. Eine deutliche Hyperkalzämie kann ein Anzeichen für eine latente Nebenschilddrüsen-überfunktion sein. Thiazide sollten abgesetzt werden, bevor Funktionstests der Nebenschilddrüse durchgeführt werden.

Es hat sich herausgestellt, dass Thiazide zu einer erhöhten Magnesiumausscheidung über den Urin führen, was zu Hypomagnesiämie führen kann.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

Die Anwendung von Enaplus AL kann aufgrund des enthaltenen Hydrochlorothiazids bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Enaplus AL als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Patienten mit oder ohne Allergie oder Bronchialasthma in der Anamnese auftreten.

Die Möglichkeit einer Verschlechterung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses wurde während der Anwendung von Thiaziden berichtet.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

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

Patienten, die Hydrochlorothiazid 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 Hydrochlorothiazid überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid

Andere Antihypertonika

Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Mittel (z.B. Beta-Rezeptorenblocker, Methyl dopa, Calciumkanalblocker) kann die blutdrucksenkende Wirkung von Enalapril und Hydrochlorothiazid verstärkt werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Nitroglycerin und anderen Nitraten oder anderen gefäßerweiternden Mitteln kann zu einer weiteren Blutdrucksenkung führen.

Lithium

Bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium mit ACE-Hemmern wurde über reversible Anstiege der Lithiumkonzentration im Serum

und toxische Wirkungen berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziddiuretika kann das unter ACE-Hemmern ohnehin schon erhöhte Risiko einer Lithium-Toxizität weiter erhöhen.

Daher wird die Kombination von Enaplus AL 20 mg/12,5 mg mit Lithium nicht empfohlen und die Lithiumkonzentration im Serum ist sorgfältig zu kontrollieren, wenn sich der Einsatz dieser Kombination als notwendig erweist (siehe Abschnitt 4.4).

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel

Die chronische Anwendung nichtsteroidaler Antirheumatika kann die blutdrucksenkende Wirkung eines ACE-Hemmers oder die diuretische, natriuretische und blutdrucksenkende Wirkung von Diuretika abschwächen.

Es wurde beschrieben, dass nichtsteroidale Antirheumatika (einschließlich COX-2-Hemmer) und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder ACE-Hemmer eine additive Wirkung auf den Anstieg des Serumkaliums haben, während es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen kann. Diese Effekte sind gewöhnlich reversibel. Selten kann es insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, wie z.B. bei älteren Personen oder dehydrierten Patienten und Patienten unter Diuretika-Therapie, zu akutem Nierenversagen kommen.

Doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Es wurde in der Literatur berichtet, dass bei Patienten mit nachgewiesener atherosklerotischer Krankheit, Herzversagen oder mit durch Diabetes verursachte Schäden an den Endorganen die doppelte Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit einem häufigeren Auftreten von Hypotonie, Synkopen, Hyperkaliämie und Veränderungen der Nierenfunktion (einschließlich akuten Nierenversagens) in Verbindung gebracht wird im Vergleich zur Anwendung eines einzelnen Wirkstoffs, der das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System blockiert. Die doppelte Blockade (z.B. durch zusätzliche Gabe eines ACE-Hemmers zu einem Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten) sollte auf individuell definierte Fälle mit engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion beschränkt werden.

Jodhaltige Röntgenkontrastmittel

Erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen insbesondere bei hohen Dosen jodhaltiger Kontrastmittel.

Enaprilmaleat

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

Kaliumsparende Diuretika und Kaliumpräparate

ACE-Hemmer verringern den von Diuretika bewirkten Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparate und kaliumhaltige Salzersatzpräparate können insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen zu einem erheblichen Anstieg des Kaliumserumspiegels führen. Wenn die gleichzeitige Anwendung aufgrund einer nachgewiesenen Hypokaliämie angezeigt ist, müssen diese Mittel mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle des Serumkaliums angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)

Bei Patienten, die gleichzeitig Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) anwenden, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie (siehe Abschnitt 4.4).

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

Bei vorangegangener Behandlung mit hoch dosierten Diuretika kann es bei der Einleitung der Therapie mit Enalapril zu Volumenmangel und Gefahr eines verstärkten Blutdruckabfalls kommen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Der hypotensive Effekt kann durch Absetzen des Diuretikums, vermehrte Flüssigkeits- oder Salzzufuhr abgeschwächt werden.

Trizyklische Antidepressiva/Neuroleptika/Narkotika

Bei gleichzeitiger Anwendung bestimmter Narkosemittel, trizyklischer Antidepressiva oder Neuroleptika zusammen mit ACE-Hemmern kann es zu einer weiteren Blutdrucksenkung kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern herabsetzen.

Antidiabetika

Epidemiologische Untersuchungen lassen vermuten, dass es bei gleichzeitiger Anwendung mit ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale Antidiabetika) zu einer verstärkten blutzuckersenkenden Wirkung mit der Gefahr von Hypoglykämien kommen kann. Zu dieser Erscheinung kam es allem Anschein nach am ehesten in den ersten Wochen der kombinierten Anwendung sowie bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen (siehe Abschnitt 4.8).

Ciclosporin

Anstieg des Hyperkaliämie-Risikos mit ACE-Hemmern.

Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und Beta-Rezeptorenblocker

Enalapril kann problemlos gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (in zur kardiovaskulären Prophylaxe geeigneten Dosierungen), Thrombolytika und Beta-Rezeptorenblockern angewendet werden.

Gold

Auftreten von nitritoiden Reaktionen (die Symptome umfassen Gesichtsröte, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden in selte-

nen Fällen bei Patienten, welche als Therapie Gold-Injektionen (z. B. Natriumauriothiomalat) und gleichzeitig eine Therapie mit ACE-Hemmern einschließlich Enalapril erhalten, beobachtet.

mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus)

Bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit mTOR-Inhibitoren erhalten, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Angioödem (siehe Abschnitt 4.4).

Hydrochlorothiazid

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien
Die Wirkung von Tubocurarin kann durch Thiazide verstärkt werden.

Alkohol, Barbiturate und Opioid-Analgetika

Es kann zu einer Verstärkung der orthostatischen Hypotonie kommen.

Blutzuckersenkende Mittel (orale Antidiabetika und Insulin)

Eine Dosisanpassung kann erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.8).

Calciumsalze und Vitamin D

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Thiazid-Diuretika kann aufgrund verminderter Ausscheidung eine Erhöhung der Serum-Calciumspiegel auftreten.

Colestyramin- und Colestipol-Harze

Die Resorption von Hydrochlorothiazid wird durch die gleichzeitige Anwendung von Anionenaustauscherharze beeinflusst. Sulfonamid-Diuretika sollten mindestens 1 Stunde vor oder 4–6 Stunden nach diesen Arzneimitteln eingenommen werden. Einzeldosen von Colestyramin- oder Colestipol-Harzen binden das Hydrochlorothiazid und vermindern dessen Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt um bis zu 85% bzw. 43%.

Mit QT-Zeit-Verlängerung in Zusammenhang gebrachte Arzneimittel (z.B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron, Sotalol) und andere Arzneimittel in Zusammenhang mit Torsades de Pointes

Wegen des Risikos einer Hypokaliämie sollte die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die in Zusammenhang mit Torsades de Pointes gebracht werden, und Hydrochlorothiazid mit Vorsicht erfolgen, z.B. einige Antiarrhythmika, einige Antipsychotika und andere Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie Torsades de Pointes induzieren, das Risiko für das Auftreten von Torsades de pointes erhöhen.

Digitalis-Glykoside

Hypokaliämie kann zu sensibilisierten oder verstärkten Reaktionen des Herzens auf eine Digitalisintoxikation führen (z.B. erhöhte ventrikuläre Erregbarkeit).

Kortikosteroide, ACTH

Verstärkung von Elektrolytverlusten, insbesondere Hypokaliämie.

Kaliuretische Diuretika (z.B. Furosemid), Carbenoxolon, Amphotericin B (parenteral) oder Laxanzienabusus

Hydrochlorothiazid kann den Verlust von Kalium und/oder Magnesium erhöhen.

Sympathomimetika (z.B. Noradrenalin)

Möglicherweise reduzierte Reaktion auf Vasopressoren.

Immunsuppressiva, systemische Kortikosteroide, Procainamid
Leukozytenabfall im Blut, Leukopenie.

Arzneimittel zur Gichtbehandlung (z.B. Allopurinol, Benzbromaron)
Eine Erhöhung der Dosis der Gichttherapeutika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Harnsäurespiegel erhöhen kann.

Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat)

Erhöhte Knochenmarkstoxizität (insbesondere Granulozytopenie) infolge der durch Thiazide bedingten verminderten renalen Ausscheidung dieser zytotoxischen Substanzen.

Klinische Chemie

Hydrochlorothiazid kann eine Beeinträchtigung des diagnostischen Bentiromid-Testes verursachen. Thiazide können ohne Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung die proteingebundenen Jodspiegel senken.

Prostaglandin-Synthese-Hemmer

Bei einigen Patienten kann die gleichzeitige Anwendung eines Prostaglandin-Synthese-Hemmers die diuretischen, natriuretischen und antihypertensiven Effekte der Diuretika abschwächen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Enalapril

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor, ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Fall einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt

auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

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

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

Bei essenzieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

Stillzeit

Enalapril

Einige wenige pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen von Enalapril/Hydrochlorothiazid in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von Enaplus AL 20 mg/12,5 mg während des Stillens von Frühgeborenen sowie in den ersten Wochen nach der Entbindung nicht empfohlen, da ein mögliches Risiko von kardiovaskulären und renalen Effekten beim Säugling besteht und für eine Anwendung in der Stillzeit keine ausreichende klinische Erfahrung vorliegt.

Wenn die Säuglinge älter sind, kann die Anwendung von Enaplus AL 20 mg/12,5 mg bei stillenden Müttern erwogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter als notwendig erachtet wird und der Säugling sorgfältig überwacht wird.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von Enaplus AL 20 mg/12,5 mg während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Enaplus AL 20 mg/12,5 mg während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

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

Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass es gelegentlich zu Schwindel oder Müdigkeit kommen kann (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Über folgende Nebenwirkungen wurde unter der Therapie mit der Kombination Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid, Enalapril allein oder Hydrochlorothiazid allein entweder während klinischer Studien oder nach Markteinführung berichtet:

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: 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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Nicht bekannt: Sialadenitis.

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).

Selten: Neutropenie, Abnahme von Hämoglobin und/oder Hämatokrit, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarkdepression, Leukopenie, Panzytopenie, Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankungen.

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktionen.

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyperkaliämie, Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridspiegel, Hyperurikämie.

Gelegentlich: Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypomagnesiämie, Gicht*.

Selten: Hyperglykämie.

Sehr selten: Hyperkalzämie (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Kopfschmerzen, Depression, Synkope, Störungen des Geschmackempfindens. Gelegentlich: Verwirrtheit, Somnolenz, Schlaflosigkeit, Nervosität, Parästhesien, Schwindel, Libidoabnahme*.

Selten: ungewöhnliche Träume, Schlafstörungen, Paresen (wegen Hypokaliämie)

Nicht bekannt: Ruhelosigkeit, Benommenheit.

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Verschwommensehen.

Nicht bekannt: Xanthopsie.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus.

Herz- und Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Schwindel.

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

Gelegentlich: Hitzewallungen, Palpitation, Herzinfarkt oder Schlaganfall – möglicherweise aufgrund eines übermäßigen Blutdruckabfalls bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.4).
Selten: Raynaud-Phänomen.
Nicht bekannt: nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, Vaskulitis der Haut).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Husten.
Häufig: Dyspnö.
Gelegentlich: Rhinorrhö, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma.
Selten: Lungeninfiltrate, Atemnot (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem), Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit.
Häufig: Durchfall, Bauchschmerzen.
Gelegentlich: Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Anorexie, Magenreizung, Mundtrockenheit, Magengeschwür, Flatulenz*.
Selten: Entzündung bzw. aphthöse Ulcerationen der Mundschleimhaut, Entzündung der Zunge.
Sehr selten: intestinales Angioödem.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Leberversagen, Lebernekrose (kann letal verlaufen), Hepatitis – hepatozellulär oder cholestatisch, Gelbsucht, Cholezystitis (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Cholelithiasis).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Exanthem, Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem: Angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Gelegentlich: Diaphoresis, Juckreiz, Urtikaria, Haarausfall, Gesichtsrötung.
Selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Purpura, kutaner Lupus erythematodes, Erythrodermie, Pemphigus.

Es wurde über einen Symptom-Komplex berichtet, welcher mit einigen oder allen der folgenden Nebenwirkungen einhergehen kann: Fieber, Serositis, Vaskulitis, Myalgie/Myositis, Arthralgie/Arthritis, positive ANA, erhöhte BSG, Eosinophilie und Leukozytose. Hautausschlag, Photosensibilität oder andere dermatologische Manifestationen können auftreten.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelkrämpfe.
Gelegentlich: Muskelspasmus, Arthralgie*.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: 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: Brustschmerzen, Müdigkeit.
Gelegentlich: Unwohlsein, Fieber.

Untersuchungen

Häufig: Hyperkaliämie, Anstieg des Serumkreatinins.
Gelegentlich: Anstieg des Blutharnstoffes, Hyponatriämie.
Selten: Anstieg der Leberenzyme und des Serum-Bilirubins.
Nicht bekannt: Glycosurie.

* nur beobachtet für Dosierungen mit 12,5 und 25 mg Hydrochlorothiazid.

† Die Häufigkeit des Auftretens von Muskelkrämpfen wird bei Dosierungen von 12,5 und 25 mg Hydrochlorothiazid unter der Kategorie häufig, und bei Dosierungen von 6 mg Hydrochlorothiazid unter der Kategorie gelegentlich eingeteilt.

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).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

*Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de*

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Information hinsichtlich der Therapie einer Überdosierung von Enaplus AL 20 mg/12,5 mg.

Die Behandlung erfolgt symptomatisch und unterstützend. Die Behandlung mit Enaplus AL 20 mg/12,5 mg sollte abgesetzt und der Patient sorgfältig überwacht werden. Empfohlene Maßnahmen schließen das Auslösen von Erbrechen, Gabe von Aktivkohle und Gabe von Laxanzien ein, wenn die Tabletten erst kurz zuvor eingenommen wurden. Dehydratation, Störungen im Elektrolythaushalt und Hypotonie sollten entsprechend behandelt werden.

Enalaprilmaleat

Das auffälligste bislang beobachtete Symptom einer Überdosierung von Enalaprilmaleat ist ein ausgeprägter Blutdruckabfall, der ungefähr 6 Stunden nach Einnahme der Tabletten im Zusammenhang mit der Blockade des Renin-Angiotensin-Systems auftritt, sowie Stupor.

Als weitere Symptome im Zusammenhang mit einer Überdosierung von ACE-Hem-

mern können u.a. Kreislaufschock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angstgefühl und Husten auftreten. Nach Einnahme von 300 bzw. 440 mg Enalaprilmaleat wurden im Serum Enalaprilspiegel gemessen, die die Normalwerte nach Gabe therapeutischer Dosen um das 100- bzw. 200-Fache überstiegen.

Die empfohlene Behandlung einer Überdosierung ist die intravenöse Gabe von physiologischer Kochsalzlösung. Falls eine Hypotonie auftritt, sollte der Patient in die Schocklage gebracht werden. Falls verfügbar, sollte eine Behandlung mit einer Angiotensin-II-Infusion und/oder intravenösen Gabe von Katecholaminen erwogen werden.

Liegt die Einnahme der Tabletten erst eine kurze Zeit zurück, können gezielte Maßnahmen zur Beseitigung von Enalaprilmaleat durchgeführt werden (z.B. Auslösen von Erbrechen, Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat).

Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem systemischen Kreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Kontrollen der Vitalfunktionen, Serumelektrolyte und der Kreatinin-Konzentrationen müssen kontinuierlich durchgeführt werden.

Hydrochlorothiazid

Die am häufigsten zu beobachtenden objektiven und subjektiven Symptome sind auf Elektrolytverluste (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydratation infolge einer überschießenden Diurese zurückzuführen. Bei gleichzeitiger Digitalistherapie kann es durch die Hypokaliämie zu einer Verstärkung der Herzrhythmusstörungen kommen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer, Kombinationspräparat
ATC-Code: C09BA02

Enaplus AL 20 mg/12,5 mg ist eine Kombination eines Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmers (Enalapril) und eines Diuretikums (Hydrochlorothiazid).

Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vaso-konstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II bewirkt. Nach Resorption wird Enalapril zu Enalaprilat hydrolysiert, welches ACE hemmt. Als Folge der ACE-Hemmung fallen die Plasmakonzentrationen von Angiotensin II und dies führt wiederum zu einem Anstieg der Plasminogenaktivität (durch Hemmung des negativen Feedbacks der Reninfreisetzung) und zu einem Abfall der Aldosteronsekretion.

ACE ist identisch mit Kinase II. Daher kann Enalapril auch den Abbau von Bradykinin, eines stark wirksamen vasodepressori-schen Peptids, blockieren. Die Bedeutung für den therapeutischen Effekt von Enalapril

muss jedoch noch geklärt werden. Obwohl die Meinung besteht, dass Enalapril den Blutdruck hauptsächlich durch die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, welches eine wichtige Rolle in der Blutdruckregulation spielt, senkt, kann Enalapril ebenso den Blutdruck bei Bluthochdruck-Patienten mit niedrigen Reninspiegeln senken.

Hydrochlorothiazid ist eine Flüssigkeit ausschwemmende und blutdrucksenkende Substanz, welche die Plasmareninaktivität erhöht. Die blutdrucksenkenden Effekte der beiden Wirkstoffe sind additiv und halten über 24 Stunden an. Der Prozentsatz der hypertensiven Patienten, die eine ausreichende Reaktion gegenüber Enaplus AL 20 mg/12,5 mg zeigen, ist größer als der Prozentsatz, welcher eine ausreichende Reaktion gegenüber einem Wirkstoff alleine aufweist.

Die Enalaprilkomponente von Enaplus AL 20 mg/12,5 mg reduziert für gewöhnlich den Kaliumverlust, der mit Hydrochlorothiazid verbunden ist.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

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

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

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

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe,

ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen 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

Enalapril Resorption

Enalapril wird nach oraler Einnahme schnell resorbiert und maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb 1 Stunde erreicht. Aufgrund der im Urin wiedergefundenen Mengen wird auf eine orale Resorption von 60–70% geschlossen.

Die Resorption von Enalapril wird durch die gleichzeitige Anwesenheit von Nahrung im Gastrointestinaltrakt nicht beeinflusst.

Nach der Resorption wird Enalapril rasch und in großen Mengen zu Enalaprilat, einem starken ACE-Hemmer, hydrolysiert. Maximale Serumkonzentrationen von Enalaprilat werden innerhalb von 3–4 Stunden nach einer oralen Dosis von Enalapril erreicht. Das Ausmaß der Resorption und Hydrolyse von Enalapril ist innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs für verschiedene Dosierungen gleich.

Elimination

Enalapril wird hauptsächlich renal ausgeschieden. Die Hauptkomponenten im Urin sind Enalaprilat – ungefähr 40% der Dosis – und unverändertes Enalapril.

Es gibt keine Hinweise auf andere wesentliche metabolische Veränderungen als die zu Enalaprilat. Das Serumkonzentrationsprofil von Enalaprilmaleat zeigt eine ausgedehnte terminale Phase, die mit der Bindung an ACE zusammenzuhängen scheint. Bei Personen mit normaler Nierenfunktion werden die *Steady-State*-Serumkonzentrationen

von Enalaprilat am 4. Tag bei 1-mal täglicher Anwendung erreicht. Nach mehrfacher Anwendung von Enalapril beträgt die effektive Halbwertszeit (nach Akkumulation) 11 Stunden.

Spezielle Bevölkerungsgruppen

Die Hydrolyse von Enalapril in seine aktiven Metaboliten kann bei Patienten mit Leberzirrhose verzögert sein. Die Spiegel von Enalapril und Enalaprilat sind bei Patienten mit Niereninsuffizienz erhöht. Nach einer Dosis von 1-mal täglich 5 mg bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 40–60 ml/min war die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) im *Steady State* ungefähr doppelt so hoch wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) war die AUC ungefähr 8-fach erhöht, und die effektive Halbwertszeit nach mehrfacher Gabe verlängert. Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem systemischen Blutkreislauf entfernt werden.

Stillzeit

Bei 9 Frauen (Zeitraum post partum nicht erwählt), die drei Tage lang eine tägliche Dosis von 20 mg Enalapril oral erhielten, betrug eine Stunde nach Einnahme der Spitzenwert für die Konzentrationen in der Muttermilch 0,9 µg/l Enalapril und 1,5 Stunden nach Einnahme 2 µg/l für den aktiven Metaboliten Enalaprilat. Es wird geschätzt, dass ein gestilltes Kind eine tägliche Dosis von weniger als 0,14% der der Mutter verabreichten Enalaprilatdosis aufnehmen würde.

Bei einer Frau, die täglich 11 Monate lang 10 mg Enalapril oral einnahm, betrug die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch 4 Stunden nach Einnahme 2 µg/l und die der Enalaprilat-Konzentrationen etwa 9 Stunden nach Einnahme 0,75 µg/l. Im Verlaufe von 24 Stunden in der Milch gemessene Gesamtmenge von Enalapril und Enalaprilat betrug 1,44 µg/l bzw. 0,63 µg/l.

4 Stunden nach einer Einzeldosis von 5 mg Enalapril bei einer Mutter und 10 mg bei zwei Müttern konnten keine Enalaprilat-Mengen in der Milch nachgewiesen werden ($< 0,2$ µg/l); Enalapril-Spiegel wurden nicht bestimmt.

Hydrochlorothiazid Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 60–80%, die gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht die Resorption etwas (ungefähr 15%).

Verteilung

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

Biotransformation/Elimination

Die Plasmakonzentrationshalbwertszeit schwankt zwischen 5,6 und 14,8 Stunden. Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, aber schnell über die Nieren ausgeschieden. Mindestens 61% der oral eingenommenen Dosis werden unverändert mit dem Urin innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden.

Spezielle Bevölkerungsgruppen

Die Halbwertszeit ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz verlängert.

**Enalapril-Hydrochlorothiazid
Resorption**

Die gemeinsame Anwendung von Enalapril und Hydrochlorothiazid in verschiedenen Dosierungen hat nur geringe oder keine Effekte auf die Bioverfügbarkeit einer dieser beiden Substanzen. Die Kombinationstabelle ist bioäquivalent zur gemeinsamen Anwendung der Einzelsubstanzen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zeigen kein spezifisches Gefährdungspotenzial für den Menschen basierend auf konventionellen präklinischen Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial.

Reproduktionstoxizitätsstudien deuten darauf hin, dass Enalapril keine Auswirkungen auf die Fertilität und Reproduktivität bei Ratten hat und nicht teratogen ist. In einer Studie, in der weibliche Ratten vor der Paarung und während der Gestation behandelt wurden, wurde eine erhöhte Sterblichkeit junger Ratten während der Stillzeit beobachtet. Das Kombinationspräparat passiert die Plazenta und wird in die Milch ausgeschieden. Es wurde gezeigt, dass die Klasse der Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer Nebenwirkungen auf die späte fetale Entwicklung, die zu fetalem Tod und kongenitalen Effekten, insbesondere den Schädel beeinflussend, ausübt. Fetotoxizität, intrauterine Wachstumsretardierung und offener Ductus arteriosus wurden berichtet. Die Entwicklungsanomalien werden teilweise auf die direkte Wirkung der ACE-Hemmer auf das fetale Renin-Angiotensin-System und teilweise auf die Ischämie aufgrund der maternalen Hypotension, des Abfalls des fetal-plazentaren Blutflusses und der Sauerstoff-/Nährstoffversorgung des Fetus zurückgeführt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Maisstärke, Natriumhydrogencarbonat, vorverkleisterte Stärke (Mais), Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpäckungen

Originalpackung mit 30, 50 und 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

58753.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

21.04.2005

10. Stand der Information

November 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin