

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Enaplus AL 20 mg/6 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 20 mg Enalaprilmaleat und 6 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 161,87 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Hellblaue, runde, bikonvexe Tablette ohne Filmüberzug.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Essenzielle Hypertonie, die nicht mit einem ACE (Angiotensin-Converting-Enzym)-Hemmer alleine ausreichend behandelt werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung Hypertonie

Die empfohlene Dosis ist 1 Tablette Enaplus AL 20 mg/6 mg täglich.

Diuretika-Vorbehandlung

Nach der 1. Dosis von Enaplus AL 20 mg/6 mg kann es zu einem symptomatischen Blutdruckabfall kommen. Die Wahrscheinlichkeit dafür ist bei Patienten mit Volumen- oder Salzverlust aufgrund einer Diuretika-Vorbehandlung größer. Eine Diuretika-Therapie muss 2–3 Tage vor dem Beginn der Behandlung mit Enaplus AL 20 mg/6 mg abgesetzt werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da die Initialdosis von Enalapril bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance zwischen 30 ml/min und 80 ml/min) 5–10 mg beträgt, wird Enaplus AL 20 mg/6 mg für diese Patienten als Initialbehandlung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≤ 30 ml/min ist Enaplus AL 20 mg/6 mg kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen sind nicht belegt.

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min),
- Anurie,
- anamnestisch bekanntes angioneurotisches Ödem im Zusammenhang mit

einer früheren Behandlung mit einem ACE-Hemmer,

- hereditäres oder idiopathisches Angioödem,
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamid-verwandte Arzneimittel,
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6),
- schwere Einschränkung der Leberfunktion.
- Die gleichzeitige Anwendung von Enaplus AL 20 mg/6 mg 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).

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/6 mg eher dann mit einer symptomatischen Hypotonie zu rechnen, wenn ein Volumenmangel vorliegt, der z.B. auf eine Diuretika-Therapie, Kochsalzrestriktion, Dialyse-Behandlung, Durchfall oder Erbrechen zurückzuführen ist (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte sollte bei diesen Patienten in angemessenen Abständen durchgeführt werden.

Aufgrund des Hydrochlorothiazid-Gehalts von Enaplus AL 20 mg/6 mg sollte wegen des Risikos eines Volumen- bzw. Elektrolytmangels eine Behandlung mit einem anderen Diuretikum möglichst 2–3 Tage vor Therapiebeginn abgesetzt 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 Niereninsuffizienz) 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 geringerer Dosis oder aber mit einem der Wirkstoffe monotherapeutisch in der Regel problemlos durchzuführen.

Nierenfunktionseinschränkung

Enaplus AL 20 mg/6 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). Eine Überwachung der Nierenfunktion während der Behandlung mit Enaplus AL 20 mg/6 mg wird empfohlen.

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/6 mg beendet werden.

Gegebenenfalls ist die Wiederaufnahme der Therapie mit einer niedrigeren Dosierung möglich oder es kann einer der beiden Wirkstoffe allein angewendet werden.

In dieser Situation sollte an die Möglichkeit einer zugrundeliegenden Nierenarterienstenose gedacht werden (siehe unter Abschnitt 4.4: Enalaprilmaleat, Nierenfunktionseinschränkung).

Die Anwendung von Enaplus AL 20 mg/6 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 und einem niedrig dosierten Diuretikum schließt nicht das Auftreten einer Hyperkaliämie aus (siehe Enalaprilmaleat, Hyperkaliämie in Abschnitt 4.4). Die Kaliumwerte sollten in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Lithium

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

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 200 mg Lactose pro Tablette.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Enaplus AL 20 mg/6 mg nicht einnehmen.

Natrium

Enaplus AL 20 mg/6 mg enthält bis zu 3,6 mg Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Enalaprilmaleat

Aortenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

ACE-Hemmer sollten, wie alle Vasodilatoren, bei Patienten mit Verengung der linksventrikulären Klappen oder mit Obstruktion des Aortenausflustrakts vorsichtig angewendet werden und bei kardiogenem Schock und hämodynamisch relevanter Gefäßverengung vermieden werden.

Primärer Hyperaldosteronismus

Die Anwendung von Enaplus AL 20 mg/6 mg wird nicht empfohlen, da Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus auf blutdrucksenkende Mittel, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht, nicht ansprechen.

Nierenfunktionseinschränkung

Im Zusammenhang mit Enalapril ist hauptsächlich bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zugrunde liegender Nierenkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose, über Nierenversagen berichtet wor-

den. Bei unmittelbarer Diagnose und angemessener Behandlung ist ein im Zusammenhang mit Enalapril auftretendes Nierenversagen in den meisten Fällen reversibel (siehe Abschnitt 4.2 und Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionseinschränkung; Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionseinschränkung in Abschnitt 4.4).

Renovaskuläre Hypertonie

Bei beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose bei Einzelniere besteht unter der Behandlung mit ACE-Hemmern ein erhöhtes Risiko für Blutdruckabfall und Niereninsuffizienz. Selbst bei lediglich geringfügigen Änderungen des Serumkreatinins kann es zu einem Verlust der Nierenfunktion kommen. Bei diesen Patienten ist die Therapie unter engmaschiger ärztlicher Überwachung und Kontrolle der Nierenfunktion einzuleiten.

Nierentransplantation

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Enalapril bei Patienten mit einer kurz zurückliegenden Nierentransplantation vor. Eine Behandlung mit Enalapril wird daher nicht empfohlen.

Hämodialysepatienten

Bei Dialysepatienten ist die Einnahme von Enalapril kontraindiziert.

Bei Anwendung von High-Flux-Membranen (z.B. „AN69“) im Rahmen einer Dialyse und gleichzeitiger Behandlung mit einem ACE-Hemmer wurde über anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Daher sollte bei diesen Patienten entweder die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder ein anderes Antihypertensivum in Erwägung gezogen werden.

Leberversagen

Selten wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Verbindung gebracht, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt und bis zur fulminanten Lebernekrose fortschreitet und (in manchen Fällen) tödlich verläuft. Der Mechanismus dieses Syndroms ist ungeklärt. Bei Patienten, bei denen es unter einem ACE-Hemmer zu Ikterus oder einem deutlichen Anstieg der Leberenzyme kommt, ist der ACE-Hemmer abzusetzen und eine entsprechende ärztliche Überwachung ist angezeigt (siehe Hydrochlorothiazid, Lebererkrankung in Abschnitt 4.4).

Neutropenie/Agranulozytose

Unter ACE-Hemmern wurde über Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und keinen weiteren komplizierenden Faktoren kommt es nur selten zu einer Neutropenie. Enalapril darf bei Patienten mit Kollagenosen mit Gefäßbeteiligung, immunsuppressiver Therapie, Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid oder beim gleichzeitigen Vorliegen dieser komplizierenden Faktoren insbesondere bei vorbestehender Nierenfunktionsstörung nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden. Bei manchen dieser Patienten kam es zu schwerwiegenden Infektionen, die in einigen Fällen auch auf eine intensive Antibiotika-Therapie nicht ansprachen. Kommt Enalapril bei solchen Patienten zur Anwendung, dann empfiehlt sich eine regelmäßige Kontrolle

des weißen Blutbilds und die Patienten sind anzuweisen, alle Anzeichen einer Infektion zu berichten.

Hyperkaliämie

Unter der Behandlung mit ACE-Hemmern, einschließlich Enalapril, wurde ein Anstieg der Kaliumkonzentration im Serum beobachtet. Risikofaktoren für die Entstehung einer Hyperkaliämie sind Niereninsuffizienz, Verschlechterung der Nierenfunktion, Lebensalter (>70 Jahre) Diabetes mellitus, hinzukommende Ereignisse insbesondere Dehydratation, akute Herzdekompensation, metabolische Azidose und gleichzeitige Behandlung mit kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren, oder Amilorid), Kaliumpräparaten oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen sowie die Anwendung sonstiger mit einem Anstieg des Serumkaliums einhergehender Arzneimittel (z.B. Heparin, Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol). Die Anwendung von Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen, insbesondere bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion kann 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 nötig erachtet, sollte die Anwendung mit Vorsicht erfolgen und es wird eine regelmäßige Überwachung der Serum-Kalium-Werte empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Diabetiker

Diabetiker, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, die mit einer ACE-Hemmer-Therapie beginnen, müssen darauf hingewiesen werden besonders im 1. Monat der gleichzeitigen Einnahme verstärkt auf Anzeichen einer Hypoglykämie zu achten (siehe Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid, Hyperkaliämie; Hydrochlorothiazid, Metabolische und endokrine Wirkungen in Abschnitt 4.4 sowie Abschnitt 4.5).

Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern einschließlich Enalaprilmaleat behandelt wurden, wurde über angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dazu kann es zu jedem Zeitpunkt der Behandlung kommen. In diesem Fall ist Enalapril sofort abzusetzen und der Patient bis zur vollständigen Rückbildung der Symptome entsprechend zu überwachen und erst dann zu entlassen. Sogar in denjenigen Fällen, in denen die Schwellungen ausschließlich auf die Zunge ohne Vorliegen von Atembeschwerden beschränkt bleiben, können die Patienten verlängerte Beobachtungszeiten benötigen, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden eventuell nicht ausreichend wirksam ist.

In sehr seltenen Fällen verliefen angioneurotische Ödeme im Zusammenhang mit Kehlkopfödem oder Zungenödem tödlich. Bei Patienten, bei denen Zunge, Glottis oder Kehlkopf beteiligt sind, kann es zu einer Atemwegsobstruktion kommen, insbeson-

dere bei Patienten mit einer Operation im Bereich der Atemwege in der Vorgeschichte. Sobald Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sodass eine Atemwegsobstruktion 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, dass Patienten mit schwarzer Hautfarbe generell ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Angioödems haben.

Bei Patienten, bei denen es unabhängig von der Behandlung mit einem ACE-Hemmer bereits früher einmal zu einem angioneurotischen Ödem gekommen ist, besteht unter der Behandlung mit einem ACE-Hemmer möglicherweise ein erhöhtes Angioödemrisiko (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).

Anaphylaktoide Reaktionen während einer Hyposensibilisierungstherapie gegen Insektengifte (Hymenoptera)

Selten kam es während einer Hyposensibilisierungstherapie gegen Insektengifte unter gleichzeitiger Behandlung mit einem ACE-Hemmer zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen wurden verhindert, indem die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Hyposensibilisierungstherapie zeitweise abgesetzt wurde.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese

Selten kam es während einer LDL-Apherese mit Dextransulfat und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen wurden verhindert, indem die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese zeitweise abgesetzt wurde.

Husten

Unter der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Dieser Husten ist charakteristischerweise nicht produktiv, aber anhaltend und bildet sich nach Absetzen der Therapie zurück. Bei der differenzialdiagnostischen Abklärung muss stets auch der ACE-Hemmer als Ursache des Hustens in Betracht gezogen werden.

Operation/Narkose

Enalapril blockiert die Bildung von Angiotensin II und beeinträchtigt dadurch bei einem größeren chirurgischen Eingriff oder einer Narkose mit Substanzen, die einen Blutdruckabfall verursachen, die Fähigkeit der Patienten kompensatorisch über das Renin-Angiotensin-System gegenzusteuern. Ein Blutdruckabfall über diesen Mechanismus lässt sich durch zusätzliche Volumengabe korrigieren (siehe Abschnitt 4.5).

ALIUD PHARMA® Enaplus AL 20 mg/6 mg Tabletten

Schwangerschaft

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).

Kinder und Jugendliche

Zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen mit Hypertonie liegen insbesondere für die Kombination von Enalapril mit Hydrochlorothiazid nur begrenzte Erfahrungen vor.

Ethnische Unterschiede

Enalapril wirkt offenbar, wie andere ACE-Hemmer, bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe weniger gut blutdrucksenkend als bei nicht-schwarzen Menschen. Der Grund dafür könnte die höhere Prävalenz eines Low-Renin-Status bei Hypertonikern schwarzer Hautfarbe sein.

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

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

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

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

Hydrochlorothiazid

Nierenfunktionseinschränkung

Bei Patienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung 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 Abschnitt 4.2 und Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionseinschränkung; Enalaprilmaleat, Nierenfunktionseinschränkung in Abschnitt 4.4).

Lebererkrankung

Thiazide dürfen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortschreitender Lebererkrankung nur mit Vorsicht angewendet werden, da hier bereits geringfügige Verschiebungen im Wasser- und Elektrolythaushalt ein Leberkoma auslösen können

(siehe Enalaprilmaleat, Leberversagen in Abschnitt 4.4).

Metabolische und endokrine Wirkungen

Thiazidtherapie kann zu einer Verschlechterung der Glucosetoleranz führen. Eine Anpassung der Dosierung von Antidiabetika einschließlich von Insulin kann erforderlich werden. Ein latenter Diabetes mellitus kann unter Thiazidtherapie manifest werden. Allerdings ist im Rahmen klinischer Studien mit 6 mg Hydrochlorothiazid nicht über einen signifikanten Effekt auf Glucose-, Cholesterin-, Triglycerid-, Natrium-, Magnesium- oder Kaliumkonzentrationen berichtet worden (siehe Enalaprilmaleat, Diabetiker in Abschnitt 4.4).

Ein Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridspiegel kann mit einer Thiazid-Diuretika-therapie in Verbindung gebracht werden. Jedoch wurde bei einer Dosierung von 12,5 mg Hydrochlorothiazid nur über eine 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 Kaliumspiegel berichtet.

Bei manchen Patienten kann es unter der Behandlung mit Thiaziden zu Hyperurikämie und/oder Gicht kommen. Die hyperurikämische Wirkung scheint dosisbezogen zu sein und ist bei der in Enaplus AL 20 mg/6 mg enthaltenen Hydrochlorothiaziddosis von 6 mg klinisch nicht relevant.

Jedoch kann Enalapril die Harnsäure im Urin erhöhen und somit die hyperurikämische Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen. Die hyperurikämische Wirkung scheint dosisabhängig zu sein und ist bei der in Enaplus AL 20 mg/6 mg enthaltenen Hydrochlorothiaziddosis von 6 mg klinisch nicht relevant.

Wie unter jeder Diuretika-Therapie sind die Serumelektrolyte in geeigneten Abständen regelmäßig zu kontrollieren.

Thiazide (einschließlich Hydrochlorothiazid) können zu Störungen des Flüssigkeits- bzw. Elektrolythaushalts (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) führen. Warnzeichen eines gestörten Flüssigkeits- bzw. Elektrolythaushalts sind Mundtrockenheit, Durst, Schwächegefühl, Lethargie, Somnolenz, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, schnelle Ermüdbarkeit der Muskulatur, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und Magen-Darm-Störungen wie Übelkeit und Erbrechen.

Obwohl unter Thiaziddiuretika eine Hypokaliämie entwickelt werden kann, kann eine Diuretika-induzierte Hypokaliämie durch gleichzeitige Behandlung mit Enalapril reduziert werden. Am größten ist das Hypokaliämierisiko bei Patienten mit Leberzirrhose, starker Diurese, unzureichender oraler Elektrolytzufuhr sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit Kortikosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5).

Bei ödematösen Patienten kann es bei heißem Wetter zu Hyponatriämie kommen.

Ein Chloridmangel ist im Allgemeinen geringfügig und macht in der Regel keine Behandlung erforderlich.

Unter Thiaziden kann es auch bei nicht bekannter Störung des Calciumstoffwechsels zu einer Abnahme der Calciumausscheidung im Urin sowie zu einem intermittierenden, geringfügigen Anstieg der Calciumkonzentration im Serum kommen. Eine deutliche Hyperkalziämie kann auf das Vorliegen eines bisher nicht in Erscheinung getretenen Hyperparathyreoidismus hinweisen. Thiazide sind vor der Durchführung einer Funktionsprüfung der Nebenschilddrüsen abzusetzen.

Thiazide führen nachweislich zu einer vermehrten Magnesiumausscheidung im Urin; in der Folge kann es zu Hypomagnesiämie kommen.

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

Mit oder ohne Allergien oder Asthma bronchiale in der Vorgeschichte kann es bei Patienten unter Thiazidtherapie zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen. Bei Anwendung von Thiaziden wurde über eine Verschlechterung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses berichtet.

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 sonstigen 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 Einnahme von Enaplus AL 20 mg/6 mg mit Lithium nicht empfohlen, wenn sich aber der Einsatz dieser Kombination als notwendig erweist ist die Lithiumkonzentration im Serum sorgfältig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel

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

Es wurde beschrieben, dass nicht-steroidale Antirheumatika (einschließlich COX-2-

Hemmer) und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder ACE-Hemmer eine additive Wirkung auf den Anstieg des Serumkaliums haben, was zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen 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 Diuretikatherapie, 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 verursachten 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 Kontrastmittel

Erhöhtes Risiko für eine akute Niereninsuffizienz insbesondere bei hohen Dosen jodhaltiger Kontrastmittel.

Enalaprilmaleat

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 durch Diuretika bewirkten Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparate und kaliumhaltige Salzersatzpräparate können insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion 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 hochdosierten Diuretika kann es bei der Einleitung der Therapie mit Enalapril zu Volumemangel 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 oder eine niedrige Anfangsdosis von Enalapril 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 von 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

Erhöhtes Hyperkaliämierisiko unter 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 seltenen Fällen bei Patienten, welche als Therapie Gold-Injektionen (z.B. Natriumaurothiomalat) 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 oder Opioid-Analgetika

Es kann zu einer Verstärkung der orthostatischen Hypotonie kommen.

Blutzuckersenkende Mittel (orale Antidiabetika und Insulin)

Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.8).

Calciumsalze und Vitamin D

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Thiazid-diuretika kann es aufgrund einer verminderten Ausscheidung zu einem Anstieg der Calciumspiegel im Serum kommen.

Colestyramin- und Colestipol-Harze

Die Resorption von Hydrochlorothiazid wird durch die gleichzeitige Anwendung von Anionenaustauscherharzen vermindert.

Sulfonamid-diuretika sind mindestens 1 Stunde vor oder 4–6 Stunden nach diesen Arzneimitteln einzunehmen. Einzeldosen von Colestyramin- oder Colestipol-Harzen binden Hydrochlorothiazid und vermindern dessen Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt um bis zu 85% bzw. 43%.

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

Aufgrund des Hypokaliämie-Risikos ist Vorsicht geboten, wenn Hydrochlorothiazid zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die mit Torsades de pointes einhergehen können, z.B. einige Antiarrhythmika, manche Neuroleptika sowie andere Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie Torsades de pointes auslösen und das Risiko für das Auftreten von Torsades de pointes erhöhen.

Digitalisglykoside

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.

Pressorische Amine (z.B. Noradrenalin)

Die Wirkung von Vasopressoren kann reduziert sein.

Immunsuppressiva, systemische Kortikoide, Procainamid

Verminderung der Leukozytenzahl im Blut, Leukopenie.

Gichtmittel (z.B. Allopurinol, Benzbromaron)

Die Dosierung von Gichtmitteln muss gegebenenfalls erhöht werden, da Hydrochlorothiazid zu einem Anstieg des Harnsäurespiegels führen kann.

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

Erhöhte Knochenmarktoxizität (insbesondere Granulozytopenie). Thiazide können die renale Ausscheidung zytotoxischer Substanzen verringern und die myelosuppressive Wirkung verstärken.

Klinisch-chemische Laborwerte

Hydrochlorothiazid kann den in der Diagnostik eingesetzten Bentiromid-Test stören. Thiazide können ohne Anzeichen einer Schilddrüsenstörung die Serumkonzentra-

tion des proteingebundenen Jods vermindern.

Prostaglandinsynthesehemmer

Prostaglandinsynthesehemmer können bei manchen Patienten die diuretischen, natriuretischen und blutdrucksenkenden Wirkungen von 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 oder 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 geeigneter 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 Falle 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 Abschnitt 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/6 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/6 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/6 mg während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Enaplus AL 20 mg/6 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 die folgenden 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: Speicheldrüsenentzündung.

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: Hypokaliämie, Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridspiegel, Hyperurikämie. Gelegentlich: Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypomagnesiämie.

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.

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

Nicht bekannt: Unruhe, Benommenheit.

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Verschwommensehen.

Nicht bekannt: Gelbsehen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus.

Herz- und Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Schwindel.

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

Gelegentlich: Hitzewallungen, Palpationen, Herzinfarkt oder Schlaganfall – möglicherweise aufgrund eines übermäßigen Blutdruckabfalls bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.4).

Selten: Raynaud-Phänomen.

Nicht bekannt: Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Husten.

Häufig: Dyspnoe.

Gelegentlich: Rhinorrhoe, 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. 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: Hautausschlag (Exanthem), Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem: Angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Gelegentlich: Schweißsekretion, 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

Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Muskelspasmus.

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: Glukosurie.

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

Zur Behandlung einer Überdosierung durch Enaplus AL 20 mg/6 mg liegen keine spezifischen Angaben vor.

Die Behandlung erfolgt symptomatisch und unterstützend. Die Behandlung mit Enaplus AL 20 mg/6 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-Hemmern können u.a. Kreislausschock, 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 Zeichen und 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

Pharmakodynamische Gruppe: ACE-Hemmer, Kombinationen.

ATC-Code: C09BA02

Enaplus AL 20 mg/6 mg ist eine Kombination aus einem ACE-Hemmer (Enalapril) und einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid).

Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I in die vasokonstriktorisch wirksame Substanz Angiotensin II katalysiert. Nach erfolgter Resorption wird Enalapril zu Enalaprilat hydrolysiert, welches ACE hemmt. Die ACE-Hemmung bewirkt über einen Abfall der Plasmakonzentration von Angiotensin II einen Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität (infolge der Hemmung der negativen Rückkopplung auf die Reninfreisetzung) und eine Abnahme der Aldosteronsekretion.

ACE ist mit der Kininase II identisch. Daher blockiert Enalapril auch den Abbau des vasodilatatorisch hoch wirksamen Peptids Bradykinin. Welchen Einfluss dieser Effekt auf die therapeutische Wirkung von Enalapril hat, ist allerdings noch nicht geklärt. Der blutdrucksenkende Mechanismus von Enalapril wird zwar in erster Linie auf die Hemmung des bei der Blutdruckregulation wichtigen Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zurückgeführt; dennoch wirkt die Substanz auch bei Hypertonikern mit niedrigen Reninspiegeln blutdrucksenkend.

Hydrochlorothiazid ist ein harntreibendes und blutdrucksenkendes Mittel, das zu einem Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität führt.

Die blutdrucksenkenden Wirkungen der beiden Wirkstoffe sind additiv und halten in der Regel 24 Stunden lang an. Der prozentuale Anteil der Hypertoniker, bei denen eine Kombination von Enalapril und Hydrochlorothiazid eine zufriedenstellende Blutdruckwirkung entfaltet, ist größer als der entsprechende Prozentsatz unter einem der beiden Wirkstoffe allein.

Die Enalapril-Komponente von Enaplus AL 20 mg/6 mg hebt den auf Hydrochlorothiazid zurückzuführenden Kaliumverlust in der Regel teilweise wieder auf.

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 „ALITUDE“-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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Enalapril Resorption

Oral angewendetes Enalapril wird rasch resorbiert und maximale Enalapril-Serumspiegel werden innerhalb 1 Stunde erreicht. In Untersuchungen zur Wiederfindung im Urin betrug die Resorptionsrate 60–70%.

Die Resorption von Enalapril wird von der Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Nach erfolgter Resorption wird Enalapril rasch und in großem Umfang zu Enalaprilat, einem hoch wirksamen ACE-Hemmstoff, hydrolysiert. Die maximale Serumkonzentration von Enalaprilat wird innerhalb von 3–4 Stunden nach oraler Gabe von Enalapril erreicht. Ausmaß der Resorption und Hydrolyse von Enalapril sind bei verschiedenen Dosisstufen innerhalb des empfohlenen therapeutischen Dosisbereichs gleich.

Elimination

Die Ausscheidung von Enalapril erfolgt vorwiegend renal. Im Urin finden sich hauptsächlich Enalaprilat (ca. 40% der Dosis) sowie unverändertes Enalapril. Neben der Umwandlung in Enalaprilat gibt es keine Anhaltspunkte für eine nennenswerte Stoffwechselung von Enalapril. Das Serumkonzentrationsprofil von Enalaprilat weist eine verlängerte terminale Phase auf, die vermutlich mit der Bindung an ACE zusammenhängt. Bei Nierengesunden wurden Enalaprilat-*Steady-State*-Serumkonzentrationen am 4. Tag nach dem Beginn der 1-mal täglichen Enalaprilgabe erreicht. Bei wiederholter Anwendung von Enalapril beträgt die effektive Halbwertszeit (nach Kumulation) 11 Stunden.

Spezielle Patientengruppen

Die Hydrolyse von Enalapril zu dessen aktivem Metaboliten kann bei Leberzirrhose verzögert sein.

Bei Niereninsuffizienz kommt es zu einer erhöhten Exposition gegenüber Enalapril und Enalaprilat. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 40–60 ml/min war die *Steady-State*-AUC von Enalaprilat nach Einnahme von 1-mal täglich 5 mg ungefähr doppelt so hoch wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei schwerer Nieren-

insuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) war die AUC ungefähr 8-mal höher und die effektive Halbwertszeit von Enalaprilat war nach wiederholter Anwendung verlängert. Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem systemischen Kreislauf entfernt werden.

Stillzeit

Bei 9 Frauen (Zeitraum post partum nicht erwähnt), 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 Enalaprioldosis 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%. Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme erhöht sich die Resorption geringfügig (um ca. 15%).

Verteilung

Hydrochlorothiazid ist plazenta-, aber nicht liquorgängig.

Metabolisierung/Elimination

Die Plasmahalbwertszeit liegt zwischen 5,6 und 14,8 Stunden.

Hydrochlorothiazid wird nicht verstoffwechselt, sondern rasch über die Nieren ausgeschieden. Mindestens 61% einer oral eingenommenen Dosis werden innerhalb von 24 Stunden unverändert ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Die Halbwertszeit ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verlängert.

Enalapril-Hydrochlorothiazid-Kombination Resorption

Die gleichzeitige Anwendung von Enalapril und Hydrochlorothiazid in unterschiedlichen Dosierungen hat auf die Bioverfügbarkeit der beiden Substanzen keinen oder einen lediglich geringfügigen Einfluss. Die Kombinationstablette ist zur gleichzeitigen Einnahme der beiden Einzelsubstanzen biologisch äquivalent.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität

und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Nach den Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität hat Enalapril bei Ratten keinen Einfluss auf Fertilität und Fortpflanzungsleistung und ist nicht teratogen. In einer Studie, in der weibliche Ratten Enalapril vor der Paarung und während der gesamten Gestationszeit erhielten, kam es während der Säugeperiode bei den Rattenjungens zu einer erhöhten Todesrate. Es wurde nachgewiesen, dass die Substanz plazentagängig ist und in die Muttermilch übergeht. ACE-Hemmer haben als Substanzklasse unerwünschte Wirkungen auf die spätfetale Entwicklung, was zu fötalem Tod und kongenitalen Effekten, vor allem des Schädels, führt. Über fetotoxische Wirkungen, intrauterine Wachstumsverzögerung und einen offenen Ductus arteriosus Botalli wurde ebenfalls berichtet. Diese Entwicklungsanomalien werden teilweise auf eine direkte Wirkung der ACE-Hemmer auf das fetale Renin-Angiotensin-System und teilweise auf eine Minderdurchblutung infolge maternaler Hypotonie und einen verminderten fetoplazentaren Blutfluss und eine Minderversorgung des Feten mit Sauerstoff und Nährstoffen zurückgeführt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Natriumhydrogencarbonat, vorverkleisterte Stärke (Mais), Indigocarmin (E 132).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackung

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

58752.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Juni 2004

Enaplus AL 20 mg/6 mg Tabletten

ALIUD PHARMA®

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
05. September 2008

10. Stand der Information

März 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin