

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Enaplus STADA® 10 mg/25 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 10 mg Enalaprilmaleat und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 263,96 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Hellgelbe, runde, bikonvexe Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

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

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

- Hypertonie.

Enaplus STADA® ist indiziert bei Patienten, deren Blutdruck mit Enalapril allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Grundsätzlich sollte die Behandlung des Bluthochdrucks mit einem Einzelwirkstoff in niedriger Dosierung (einschleichend) begonnen werden.

Die Gabe der fixen Kombination Enaplus STADA® wird erst nach vorangegangener individueller DosisEinstellung (DosisTitration) mit den Einzelsubstanzen (d.h. Enalapril und Hydrochlorothiazid) empfohlen. Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Die übliche tägliche Dosierung beträgt bei Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung angezeigt ist 1 Tablette Enaplus STADA® (entsprechend 10 mg Enalaprilmaleat und 25 mg Hydrochlorothiazid) täglich.

Hinweis

Da es bei der Umstellung von der Enalapril-Monotherapie auf die Kombination Enaplus STADA® – insbesondere bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z.B. nach Erbrechen, Diarrhö, Diuretikavorbereitung), schwerer Herzinsuffizienz, schwerer oder renaler Hypertonie – zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen kann, sind diese Patienten etwa 8 Stunden zu überwachen.

Kinder

Da die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Verabreichung von Enaplus STADA® an Kindern nicht ausreichend belegt ist, wird die Behandlung von Kindern mit Enaplus STADA® nicht empfohlen.

Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30–80 ml/min) und ältere Patienten (älter als 65 Jahre)

Die DosisEinstellung ist besonders sorgfältig vorzunehmen (Titration der Einzelkomponenten).

Art der Anwendung

Die Einnahme von Enaplus STADA® kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die angegebene Tagesmenge sollte mit reichlich Flüssigkeit morgens eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance \leq 30 ml/min),
- Anurie,
- anamnestisch bekanntes angioneurotisches Ödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer-Therapie,
- hereditäres oder idiopathisches Angioödem,
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamid-Derivate,
- schwere Leberfunktionsstörungen,
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Enaplus STADA® mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $<$ 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Enaplus STADA® darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid****Hypotonie und Störungen im Elektrolythaushalt**

Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie wird nur selten eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Bei hypertensiven Patienten, die Enaplus STADA® erhalten, tritt eine symptomatische Hypotonie eher bei Patienten mit Volumenmangel (z.B. unter diuretischer Vorbehandlung, bei salzarter Kost, bei Durchfall oder Erbrechen) auf (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei solchen Patienten sollten die Serumelektrolyte regelmäßig in angemessenen Abständen bestimmt werden. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder zerebrovaskulärer Erkrankung, bei denen es aufgrund eines übermäßigen Blutdruckabfalls zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall kommen kann, ist besondere Vorsicht geboten. Bei hypertensiven Patienten mit Herzinsuffizienz mit oder ohne assoziierte Niereninsuffizienz wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet.

Bei einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden und, falls notwendig, eine intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung erhalten. Eine vorübergehende hypotensive Reaktion ist keine Kontraindikation für weitere Dosen, die in der Regel problemlos verabreicht

werden können, sobald der Blutdruck nach Volumenexpansion angestiegen ist.

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.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance $<$ 80 ml/min und $>$ 30 ml/min) sollte Enaplus STADA® nicht angewendet werden, bevor die DosisTitration von Enalapril die Notwendigkeit der in dieser Formulierung enthaltenen Dosis gezeigt hat (siehe Abschnitt 4.2).

Bei einigen hypertensiven Patienten ohne erkennbare vorbestehende Nierenerkrankung kam es zu einem Anstieg von Blutharnstoff und Kreatinin, wenn Enalapril zusammen mit einem Diuretikum gegeben wurde (siehe unter Abschnitt 4.4: Enalaprilmaleat, Nierenfunktionsstörungen; Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen). In diesem Fall ist die Therapie mit Enaplus STADA® abzusetzen. In dieser Situation sollte eine mögliche zugrunde liegende Nierenarterienstenose in Betracht gezogen werden (siehe unter Abschnitt 4.4: Enalaprilmaleat, Renovaskuläre Hypertonie).

Hyperkaliämie

Unter der Kombination von Enalapril mit einem niedrig dosierten Diuretikum kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass eine Hyperkaliämie auftritt (siehe unter Abschnitt 4.4: Enalaprilmaleat, Hyperkaliämie).

Lithium

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

Enalaprilmaleat**Aortenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie**

Wie alle Vasodilatoren sind ACE-Hemmer bei Patienten mit linksventrikulärer Herzklappenabflussbehinderung mit Vorsicht anzuwenden und bei kardiogenem Schock und hämodynamisch signifikanter Obstruktion zu vermeiden.

Nierenfunktionsstörungen

Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder einer zugrunde liegenden Nierenerkrankung (einschließlich Nierenarterienstenose) wurde über Nierenver-

sagen im Zusammenhang mit der Einnahme von Enalapril berichtet. Wenn es sofort erkannt und angemessen behandelt wird, ist ein Nierenversagen bei einer Therapie mit Enalapril in der Regel reversibel (siehe Abschnitt 4.2 und unter Abschnitt 4.4: Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen; Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen).

Renovaskuläre Hypertonie

Bei Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose bzw. Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie und Niereninsuffizienz unter der Behandlung mit ACE-Hemmern. Es kann zum Verlust der Nierenfunktion bei nur leichten Änderungen des Serum-Kreatinins kommen. Bei diesen Patienten sollte die Therapie unter engmaschiger ärztlicher Überwachung und Kontrolle der Nierenfunktion begonnen werden.

Nierentransplantation

Es gibt keine Erfahrungen mit der Anwendung von Enalapril bei Patienten mit vor Kurzem erfolgter Nierentransplantation. Die Behandlung mit Enalapril wird daher nicht empfohlen.

Hämodialysepatienten

Bei Patienten, die wegen Niereninsuffizienz eine Dialyse benötigen, ist die Anwendung von Enalapril nicht indiziert. Bei Patienten, die mit High-flux-Membranen (z.B. AN 69) dialysiert und gleichzeitig mit einem ACE-Hemmer behandelt wurden, wurden anaphylaktoide Reaktionen angegeben. Bei diesen Patienten sollte daher in Betracht gezogen werden, eine andere Membran zur Dialyse oder einen Wirkstoff aus einer anderen Klasse von Antihypertensiva zu verwenden.

Lebererkrankungen

In seltenen Fällen wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Verbindung gebracht, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt und bis zu einer fulminanten Lebernekrose und (manchmal) bis zu einem tödlichen Ausgang fortschreitet. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten, bei denen ein Ikterus oder ausgeprägte Erhöhungen der Leberenzymwerte auftreten, sollte der ACE-Hemmer abgesetzt werden und sie sollten weiter unter angemessener ärztlicher Beobachtung bleiben (siehe unter Abschnitt 4.4: Hydrochlorothiazid, Lebererkrankungen).

Neutropenie/Agranulozytose

Unter Therapie mit ACE-Hemmern wurden bei Patienten Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und keinen weiteren komplizierenden Faktoren tritt eine Neutropenie selten auf. Enalapril sollte bei Patienten mit Kollagenose, die auch die Gefäße betrifft, immunsuppressiver Therapie, Behandlung mit Allopurinol oder Procaïnamid bzw. einer Kombination dieser komplizierenden Faktoren mit besonderer Vorsicht angewendet werden, vor allem bei vorbestehender Niereninsuffizienz. Bei einigen dieser Patienten traten schwerwiegende Infektionen auf, die in einigen Fällen nicht auf eine intensive Antibiotikatherapie ansprechen. Wenn Enalapril bei solchen Patienten

angewendet wird, wird eine regelmäßige Kontrolle des weißen Blutbilds empfohlen und die Patienten sollten angewiesen werden, jedes Anzeichen einer Infektion zu melden.

Serumkalium

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit Diabetes

Mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelte Patienten mit Diabetes, bei denen eine Therapie mit einem ACE-Hemmer begonnen wird, sollten angewiesen werden, sorgfältig auf Hypoglykämien zu achten, insbesondere im ersten Monat der kombinierten Anwendung (siehe unter Abschnitt 4.4: Hydrochlorothiazid, Metabolische und endokrine Wirkungen sowie Abschnitt 4.5).

Überempfindlichkeit/Angioödem

Angioödeme des Gesichts, der Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder des Larynx wurden bei Patienten, die mit ACE-Hemmern einschließlich Enalaprilmaleat behandelt wurden, berichtet. Sie können zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten. In diesen Fällen muss Enaplus STADA® sofort abgesetzt und eine geeignete Überwachung des Patienten eingerichtet werden, um einen kompletten Rückgang der Symptome sicherzustellen, bevor der Patient entlassen wird. Selbst in Fällen, wo nur eine Schwellung der Zunge ohne Atemnot vorliegt, kann bei Patienten eine längere Beobachtung notwendig sein, da eine Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden unter Umständen nicht ausreichend ist.

Sehr selten wurde über Todesfälle infolge eines Angioödems mit Larynx- oder Zungenödem berichtet. Bei Patienten mit Beteiligung von Zunge, Glottis oder Larynx ist eine Atemwegsobstruktion wahrscheinlich, insbesondere bei Patienten mit einem früheren chirurgischen Eingriff an den Atemwegen. Bei Beteiligung von Zunge, Glottis oder Larynx, die eine Atemwegsobstruktion verursachen könnte, sollten umgehend eine angemessene Therapie, evtl. mit subkutaner Verabreichung von Epinephrinlösung 1 : 1.000 (0,3 bis 0,5 ml), und/oder Maßnahmen zur Freihaltung der Atemwege eingeleitet werden.

Im Vergleich mit nicht-schwarzen Patienten wurde bei schwarzen Patienten eine höhere Inzidenz von Angioödemem unter ACE-Hemmer-Therapie berichtet. Jedoch scheidet

nen Schwarze allgemein ein höheres Risiko für ein Angioödem zu haben.

Patienten mit anamnestisch bekanntem Angioödem ohne Zusammenhang mit einer ACE-Hemmer-Therapie können während der Anwendung eines ACE-Hemmers ein erhöhtes Risiko für ein Angioödem haben (siehe auch Abschnitt 4.3).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis von Enalapril begonnen werden. Eine Behandlung mit Enalapril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

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

Anaphylaktoide Reaktionen während einer Hyposensibilisierungstherapie gegen Insektengifte

Selten traten bei Patienten während einer Hyposensibilisierungstherapie gegen Insektengifte unter der Anwendung eines ACE-Hemmers lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen auf. Diese Reaktionen ließen sich vermeiden, indem die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Hyposensibilisierung vorübergehend unterbrochen wurde.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese

Selten traten bei Patienten während einer LDL (low density lipoprotein)-Apherese mit Dextransulfat unter der Anwendung von ACE-Hemmern lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen auf. Diese Reaktionen ließen sich vermeiden, indem die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese vorübergehend unterbrochen wurde.

Husten

Unter der Anwendung von ACE-Hemmern wurde Husten beobachtet. Typischerweise ist dieser Husten unproduktiv und persistierend und verschwindet nach Absetzen der Therapie. ACE-Hemmer-induzierter Husten sollte bei der Differenzialdiagnose von Husten berücksichtigt werden.

Chirurgie/Anästhesie

Enalapril blockiert die Bildung von Angiotensin II und beeinträchtigt daher bei Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff oder einer Anästhesie mit blutdrucksenkenden Wirkstoffen unterziehen, die Kompensationsfähigkeit über das Renin-Angiotensin-System. Eine infolge dieses Mechanismus auftretende Hypotonie kann durch Volumenexpansion korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.5).

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 Abschnitt 4.3 und 4.6).

Ethnische Unterschiede

Wie andere Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer wirkt Enalapril bei Schwarzen offenbar weniger gut blutdrucksenkend als bei Nicht-Schwarzen, möglicherweise wegen der höheren Prävalenz eines Niedrig-Renin-Status in der schwarzen Population mit Hypertonie.

HydrochlorothiazidNierenfunktionsstörungen

Thiazide sind unter Umständen nicht als Diuretika für Patienten mit Niereninsuffizienz geeignet und bei einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min oder weniger nicht wirksam (d.h. bei mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz) (siehe Abschnitt 4.2 und unter Abschnitt 4.4: Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen; Enalaprilmaleat, Nierenfunktionsstörungen).

Lebererkrankungen

Thiazide sind bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progredienter Lebererkrankung mit Vorsicht anzuwenden, da bereits geringfügige Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt ein Leberkoma auslösen können (siehe unter Abschnitt 4.4: Enalaprilmaleat, Lebererkrankungen).

Metabolische und endokrine Wirkungen

Eine Thiazidtherapie kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Eventuell ist eine Dosisanpassung von Antidiabetika einschließlich Insulin erforderlich (siehe unter Abschnitt 4.4: Enalaprilmaleat, Patienten mit Diabetes).

Unter einer Therapie mit Thiaziddiuretika kann es zu einem Anstieg der Cholesterin- und Triglyzeridspiegel kommen; mit der Dosierung von 12,5 mg wurde jedoch nur ein minimaler bzw. gar kein Effekt 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.

Eine Thiazidtherapie kann bei bestimmten Patienten eine Hyperurikämie und/oder Gicht verursachen. Die hyperurikämische Wirkung scheint dosisabhängig zu sein und ist bei einer Hydrochlorothiaziddosis von 6 mg klinisch nicht relevant. Jedoch kann Enalapril die Harnsäureausscheidung im Urin erhöhen und dadurch die hyperurikämische Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Wie bei allen Patienten unter einer Diuretikatherapie sind in angemessenen Abständen

regelmäßig die Serumelektrolyte zu bestimmen.

Thiazide (einschließlich Hydrochlorothiazid) können Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) verursachen. Warnzeichen für Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt sind Xerostomie, Durst, Schwäche, Lethargie, Somnolenz, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Störungen wie Übelkeit und Erbrechen.

Obwohl sich während der Anwendung von Thiaziddiuretika eine Hypokaliämie entwickeln kann, kann die gleichzeitige Therapie mit Enalapril eine Diuretika-induzierte Hypokaliämie abschwächen. Das Risiko einer Hypokaliämie ist am höchsten bei Patienten mit Leberzirrhose, Patienten mit schneller Diurese, Patienten mit inadäquater oraler Elektrolytaufnahme sowie bei Patienten mit einer Begleittherapie mit Kortikosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5).

Bei warmem Wetter kann es bei ödematösen Patienten zu einer Hyponatriämie kommen. Der Chloridmangel ist im Allgemeinen leicht und gewöhnlich nicht behandlungsbedürftig.

Thiazide können die Kalziumausscheidung im Urin herabsetzen und eine vorübergehende und geringfügige Erhöhung des Serumkalziums ohne bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels hervorrufen. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Hinweis auf einen latenten Hyperparathyroidismus sein. Thiazide sollten vor einer Funktionsprüfung der Nebenschilddrüsen abgesetzt werden.

Es ist bekannt, dass Thiazide die Magnesiumausscheidung im Urin erhöhen, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann.

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).

Überempfindlichkeit

Bei mit Thiaziden behandelten Patienten mit oder ohne anamnestisch bekannte Allergie oder Bronchialasthma können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Unter der Anwendung von Thiaziden wurde eine Verschlimmerung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematosus beobachtet.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Engwinkelglaukom führen kann. Die Symptome schließen das akute Auftreten einer verringerten Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und setzen typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung ein. Ein unbehandeltes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Die primäre Behandlung stellt das schnellstmögliche Absetzen des Arzneimittels dar. Eine rasche medikamentöse oder chirurgische Behandlung kann in Betracht gezogen werden, wenn der intraokulare Druck außer Kontrolle bleibt. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können bekannte Sulfonamid- oder Penicillinallergien sein.

Dopinghinweis

Die Anwendung von Enaplus STADA® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Enaplus STADA® als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Enaplus STADA® nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenEnalaprilmaleat-HydrochlorothiazidAndere Antihypertensiva

Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel kann die blutdrucksenkenden Wirkungen von Enalapril und Hydrochlorothiazid verstärken. Die gleichzeitige Anwendung von Nitroglycerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter senken.

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).

Lithium

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium und ACE-Hemmern wurden reversible Erhöhungen der Serum-Lithium-Konzentration und der toxischen Wirkung angegeben. Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziddiuretika kann die Lithium-Spiegel weiter erhöhen und das Risiko einer toxischen Wirkung von Lithium mit ACE-Hemmern verstärken.

Die Anwendung von Enaplus STADA® zusammen mit Lithium wird nicht empfohlen. Falls sich jedoch diese Kombination als notwendig erweisen sollte, sind die Serum-Lithium-Spiegel sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4.)

Nichtsteroidale Antiphlogistika

Die chronische Anwendung von NSAR kann die blutdrucksenkende Wirkung eines ACE-Hemmers verringern oder die diuretischen, natriuretischen und blutdrucksenkenden Wirkungen von Diuretika vermindern.

NSAR (einschließlich COX-2-Hemmer) und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder ACE-Hemmer üben eine additive Wirkung auf die Erhöhung des Serumkaliums aus und können zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Wirkungen sind in der Regel reversibel. In seltenen Fällen kann es zu akutem Nierenversagen kommen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (wie z.B. bei älteren Patienten oder Patienten mit Volumenmangel, einschließlich solcher unter einer Diuretikatherapie).

Enalaprilmaleat

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Enalapril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Enalapril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Enalapril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

Diuretika (Thiazid- oder Schleifendiuretika)

Eine Vorbehandlung mit hoch dosierten Diuretika kann zu Volumenmangel und bei der Einleitung einer Therapie mit Enalapril zum Risiko eines Blutdruckabfalls führen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Die blutdrucksenkenden Wirkungen können durch Absetzen des Diuretikums oder Erhöhung des Volumens oder der Salzzufuhr reduziert werden.

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Anästhetika, trizyklischer Antidepressiva

und Antipsychotika mit ACE-Hemmern kann zu einer weiteren Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 4.4).

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkenden Wirkungen von ACE-Hemmern abschwächen.

Antidiabetika

Aus epidemiologischen Studien geht hervor, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insuline, orale Antidiabetika) eine Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung mit dem Risiko einer Hypoglykämie verursachen kann. Das Auftreten dieses Phänomens ist in den ersten Wochen einer kombinierten Behandlung und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion offenbar wahrscheinlicher (siehe Abschnitt 4.8).

Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und β -Blocker

Enalapril kann ohne Risiko gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (in kardiologischen Dosen), Thrombolytika und β -Blockern angewendet werden.

Gold

Bei Patienten unter einer Therapie mit injizierbarem Gold (Natriumauriothiomalat) wurde bei gleichzeitiger Therapie mit ACE-Hemmern einschließlich Enalapril selten über nitritide Reaktionen (Symptome wie Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) berichtet.

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

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

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

Ciclosporin

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

Heparin

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

Hydrochlorothiazid

Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien

Thiazide können das Ansprechen auf Tubocurarin verstärken.

Alkohol, Barbiturate oder Opioidanalgetika

Es kann zu einer Verstärkung der orthostatischen Hypotonie kommen.

Antidiabetika (orale Wirkstoffe und Insulin)

Eventuell ist eine Dosisanpassung des Antidiabetikums erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

Colestyramin- und Colestipol-Harze

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

Das QT-Intervall verlängernde Arzneimittel (z.B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron, Sotalol)

Erhöhtes Risiko von Torsade de pointes.

Digitalis-Glykoside

Eine Hypokaliämie kann das Herz für die toxischen Wirkungen von Digitalis empfindlicher machen oder sein Ansprechen darauf verstärken (z.B. verstärkte ventrikuläre Erregbarkeit).

Kortikosteroide, ACTH

Intensivierter Elektrolytverlust, insbesondere Hypokaliämie.

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

Hydrochlorothiazid kann den Kalium- und/oder Magnesiumverlust verstärken.

Pressorische Amine (z.B. Noradrenalin)

Die Wirkung pressorischer Amine kann abgeschwächt sein.

Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat)

Thiazide können die renale Ausscheidung zytotoxischer Arzneimittel vermindern und deren myelosuppressive Wirkungen verstärken.

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 Abschnitt 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 Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ul-

traschalluntersuchungen 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 in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von Enaplus STADA® 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 STADA® 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 STADA® während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Enaplus STADA® während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien ergaben sich keine Hinweise auf eine Auswirkung von Enalapril auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass es gelegentlich zu Schwindel oder Müdigkeit kommen kann (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

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).

Folgende Nebenwirkungen wurden mit Enaplus STADA®, Enalapril allein oder Hydrochlorothiazid allein entweder in klinischen Studien oder nach Markteinführung des Arzneimittels berichtet:

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 aplastischer und hämolytischer Anämie).
Selten: Neutropenie, Abfall von Hämoglobinkonzentration oder Hämatokrit, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarkdepression, Leukopenie, Panzytopenie, Lymphadenopathie, Autoimmunkrankheiten.

Endokrine Erkrankungen

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hypokaliämie, Erhöhungen von Cholesterin oder Triglyzeriden, Hyperurikämie.

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

Selten: Erhöhung des Blutzuckers.

Sehr selten: Hyperkalzämie (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Kopfschmerzen, Depression, Synkope, Geschmacksstörungen.

Gelegentlich: Verwirrtheit, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Parästhesien, Vertigo, verminderte Libido*.

Selten: ungewöhnliche Träume, Schlafstörungen, Paresen (infolge einer Hypokaliämie).

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Verschwommensehen.

Nicht bekannt: Aderhauterguss, akutes Engwinkelglaukom.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus.

Herz- und Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Schwindel.

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

Gelegentlich: Flush, Palpitationen, Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärer Insult, möglicherweise als Folge eines verstärkten Blutdruckabfalls bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4).

Selten: Raynaud-Phänomen.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Husten.

Häufig: Dyspnoe.

Gelegentlich: Rhinorrhö, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma.
Selten: pulmonale Infiltrate, 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, Appetitlosigkeit, Magenreizungen, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus, Flatulenz*.

Selten: Stomatitis/apthöse Ulzerationen, Glossitis.

Sehr selten: intestinales Angioödem.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Leberinsuffizienz, hepatische Nekrose (manchmal mit tödlichem Ausgang), Hepatitis – entweder hepatozellulär oder cholestatisch, Ikterus, Cholezystitis (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Cholelithiasis).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Ausschlag (Exanthem).

Gelegentlich: Diaphoresis, Pruritus, Urtikaria, Alopezie.

Selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Purpura, kutaner Lupus erythematodes, Erythrodermie, Pemphigus.

Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem: angioneurotisches Ödem mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx wurde angegeben (siehe Abschnitt 4.4).

Ein Symptomkomplex mit einigen der oder allen folgenden Symptomen wurde beobachtet: Fieber, Serositis, Vaskulitis, Myalgie/Myositis, Arthralgie/Arthritis, positive ANA-Titer, erhöhte BSG, Eosinophilie und Leukozytose. Ausschlag, Photosensitivität oder andere dermatologische Manifestationen können auftreten.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelkrämpfe*.

Gelegentlich: 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: Schwäche.
Häufig: Brustschmerz, Müdigkeit.
Gelegentlich: Unwohlsein, Fieber.

Untersuchungen

Häufig: Hyperkaliämie, Erhöhungen von Serumkreatinin.
Gelegentlich: Erhöhungen von Blutharnstoff, Hyponatriämie.
Selten: Anstieg der Leberenzymwerte und des Serumbilirubins.

* wurde nur bei der Anwendung von 12,5 mg und 25 mg Hydrochlorothiazid berichtet.

† Muskelkrämpfe treten bei Anwendung von 12,5 mg und 25 mg Hydrochlorothiazid häufig, bei Anwendung von 6 mg Hydrochlorothiazid jedoch nur gelegentlich auf.

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

Zur Behandlung einer Überdosierung von Enaplus STADA® sind keine spezifischen Informationen verfügbar. Die Behandlung ist symptomatisch und supportiv. Die Therapie mit Enaplus STADA® sollte abgebrochen und der Patient engmaschig überwacht werden. Als Maßnahmen werden die Induktion von Erbrechen, Verabreichung von Aktivkohle und Verabreichung eines Laxans bei kurz zurückliegender Einnahme sowie die Korrektur von Dehydratation, Elektrolytstörungen und Hypotonie durch bewährte Maßnahmen empfohlen.

Enalaprilmaleat

Die herausragendsten Merkmale einer Überdosierung, die bisher berichtet wurden, sind eine ausgeprägte Hypotonie, die etwa 6 Stunden nach Tabletteneinnahme beginnt, gleichzeitig mit einer Blockade des Renin-Angiotensin-Systems, sowie Stupor. Die Symptome bei einer Überdosierung von ACE-Hemmern können Kreislaufschock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpationen, Bradykardie, Schwindel, Angst und Husten ein-

schließen. Nach Einnahme von 300 mg bzw. 440 mg Enalaprilmaleat wurden 100- bzw. 200-fach höhere Enalaprilat-Serumspiegel berichtet, als gewöhnlich nach therapeutischen Dosen beobachtet werden.

Die empfohlene Behandlung einer Überdosierung ist eine intravenöse Infusion von physiologischer Kochsalzlösung. Bei Hypotonie sollte der Patient in Schocklage gebracht werden. Falls verfügbar, kann auch eine Behandlung mit einer Angiotensin-II-Infusion und/oder mit intravenösen Katecholaminen erwogen werden. Bei kurz zurückliegender Einnahme sind Maßnahmen zur Entfernung von Enalaprilmaleat zu ergreifen (z.B. Erbrechen, Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat). Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem Körperkreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei therapieresistenter Bradykardie sollte eine Schrittmachertherapie durchgeführt werden. Vitalparameter, Serumelektrolyte und Kreatininkonzentrationen sollten fortlaufend kontrolliert werden.

Hydrochlorothiazid

Die am häufigsten beobachteten Zeichen und Symptome sind diejenigen, die durch den Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) verursacht werden und die Dehydratation infolge der übermäßigen Diurese. Wenn auch Digitalis verabreicht wurde, kann die Hypokaliämie Herzrhythmusstörungen verstärken.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Enaplus STADA® hat sowohl eine antihypertensive als auch eine diuretische Wirkung. Enalapril und Hydrochlorothiazid werden allein und kombiniert zur Bluthochdruckbehandlung eingesetzt. Die blutdrucksenkenden Wirkungen beider Komponenten sind in etwa additiv. Enalapril kann den mit Hydrochlorothiazid einhergehenden Kaliumverlust abschwächen.

Enalapril

Enalaprilmaleat wird in der Leber zu Enalaprilat hydrolysiert, welches ein Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms ist. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II bewirkt. Eine Hemmung von ACE führt zu einer verminderten Bildung des vasokonstriktorisch wirksamen Angiotensin II in Gewebe und Plasma, wodurch es zur Abnahme der Aldosteron-Sekretion und somit zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration kommen kann. Aus dem Fortfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninsekretion resultiert eine Erhöhung der Plasminogenaktivität.

Da ACE auch Bradykinin, ein vasodepressorisches Peptid, abbaut, resultiert aus der Hemmung von ACE eine erhöhte Aktivität zirkulierender und lokaler Kallikrein-Kinin-Systeme (und somit eine Aktivierung des Prostaglandin-Systems). Es ist möglich, dass dieser Mechanismus an der blutdruck-

senkenden Wirkung der ACE-Hemmer beteiligt und für bestimmte Nebenwirkungen mitverantwortlich ist.

Enalapril führt bei Patienten mit Hypertonie zu einer Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz kompensatorisch ansteigt.

Bei hämodynamischen Untersuchungen bewirkte Enalapril eine deutliche Verringerung des peripheren arteriellen Widerstandes. In der Regel kam es zu keinen klinisch relevanten Veränderungen von renalem Plasmafluss und glomerulärer Filtrationsrate.

Bei den meisten Patienten zeigte sich der Beginn der antihypertensiven Wirkung ca. 1 Stunde nach oraler Gabe von Enalapril, die maximale Wirkung wurde in der Regel nach 4–6 Stunden erreicht. Der maximale blutdrucksenkende Effekt einer definierten Enalapril-Dosis war in der Regel nach 3–4 Wochen ersichtlich.

Bei der empfohlenen täglichen Dosis bleibt die antihypertensive Wirkung auch während der Langzeittherapie erhalten. Kurzfristiges Absetzen von Enalapril führt zu keinem schnellen, übermäßigen Blutdruckanstieg (Rebound).

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-Derivat. Thiazide wirken direkt an den Nieren, indem sie die Natriumchlorid- und die damit verbundene Wasserausscheidung vermehren. Ihr klinisch relevanter Hauptangriffsort ist der frühdistale Tubulus. Dort hemmen sie den elektroneutralen Na⁺-Cl⁻-Kotransport in der luminalen Zellmembran. Kalium und Magnesium werden vermehrt ausgeschieden, Calcium wird vermindert ausgeschieden. Hydrochlorothiazid bewirkt eine geringe Hydrogencarbonatausscheidung, und die Chloridausscheidung überschreitet die Ausscheidung des Natriums. Unter Hydrochlorothiazid kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln. Hydrochlorothiazid wird aktiv im proximalen Tubulus sezerniert. Die diuretische Wirkung bleibt bei metabolischer Azidose oder metabolischer Alkalose erhalten.

Als Mechanismen der antihypertensiven Wirkung von Hydrochlorothiazid werden ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Norepinephrin und Angiotensin II diskutiert. Die Elektrolyt- und Wasserausscheidung von Hydrochlorothiazid setzt nach 2 Stunden ein, erreicht ein Wirkungsmaximum nach 3–6 Stunden und hält 6–12 Stunden an. Die antihypertensive Wirkung tritt erst nach 3–4 Tagen ein und kann bis zu einer Woche nach Therapieende anhalten.

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).

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 (≥ 500.000 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

Enalaprilmaleat ist ein Prodrug und wird in der Leber zur eigentlichen Substanz – Enalaprilat – aktiviert. Die Absorption von Enalaprilmaleat erfolgt zu etwa 50–70% und wird durch gleichzeitig aufgenommene Nahrung nicht beeinflusst. Maximale Plasmakonzentrationen von Enalaprilat werden 3–4 Stunden nach oraler Aufnahme erreicht. Die Plasmaproteinbindung ist unter 50%. Enalaprilat wird überwiegend renal eliminiert. Die Akkumulationshalbwertszeit (= effektive Halbwertszeit) von Enalaprilat nach Mehrfachgabe von Enalaprilmaleat beträgt 11 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit von Enalaprilat beträgt 35 Stunden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion wird die Ausscheidung von Enalaprilat entsprechend dem Ausmaß der Funktionseinschränkung vermindert.

Enalaprilat ist dialysierbar. Hämodialyse reduziert die Enalaprilat-Plasmakonzentration um ca. 46%. Enalaprilat kann ebenfalls mittels Peritonealdialyse aus dem Plasma entfernt werden.

Stillzeit

Nach oraler Verabreichung von Einzeldosen zu 20 mg bei fünf Frauen postpartum betrug der der Spitzenwert der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch nach vier bis sechs Stunden im Durchschnitt $1,7 \mu\text{g/l}$ (Bereich $0,54$ bis $5,9 \mu\text{g/l}$). Auch zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb von 24 Stunden betragen im Durchschnitt die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalapril $1,7 \mu\text{g/l}$ (Bereich $1,2$ bis $2,3 \mu\text{g/l}$). Ausgehend von diesen Daten ist die maximale Menge Enalapril bei einem ausschließlich gestillten Säugling auf etwa 0,16% der verabreichten mütterlichen Dosis zu schätzen.

Bei einer Frau, die täglich 11 Monate lang 10 mg Enalapril oral einnahm, betragen die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch vier Stunden nach Einnahme $2 \mu\text{g/l}$ und etwa neun Stunden nach Einnahme $0,75 \mu\text{g/l}$. Im Verlaufe von 24 Stunden in der Milch gemessene Gesamtmenge von Enalapril und Enalaprilat betrug $1,44 \mu\text{g/l}$ bzw. $0,63 \mu\text{g/l}$. Vier 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 ($< 0,2 \mu\text{g/l}$).

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe zu 60–80% resorbiert. Plasmaspitzenkonzentrationen von Hydrochlorothiazid wurden 1,5–4 Stunden nach oraler Gabe von 12,5 mg Hydrochlorothiazid und 2–5 Stunden nach 25 mg Hydrochlorothiazid p.o. erreicht.

Hydrochlorothiazid wird zu 65% an Plasmaproteine gebunden; das relative Verteilungsvolumen beträgt $0,5$ – $1,1$ l/kg. Hydrochlorothiazid wird nahezu vollständig unverändert renal ausgeschieden ($> 95\%$), nach oraler Einzeldosis werden 50–70% der Dosis in 24 Stunden ausgeschieden, bereits nach

60 Minuten erscheinen nachweisbare Mengen im Urin.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6–8 Stunden. Bei Niereninsuffizienz treten eine Abnahme der Ausscheidung und eine Verlängerung der Halbwertszeit ein. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid zeigt eine enge Korrelation zur Kreatinin-Clearance. Bei schwerer chronischer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam und, da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird, sogar schädlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Konventionelle präklinische Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial lieferten keine Anhaltspunkte für ein spezielles Gefährdungspotenzial am Menschen.

Entsprechend den Studien zur Reproduktionstoxizität hat Enalapril keine Auswirkungen auf die Fertilität und die Reproduktionsleistung von Ratten und wirkt nicht teratogen. In einer Studie, in der weibliche Ratten vor der Paarung und während der Gestationszeit Enalapril erhielten, kam es während der Säugetierperiode zu einer erhöhten Todesrate bei den Jungtieren.

Der Stoff passiert die Plazenta und geht in die Muttermilch über.

Die Klasse der Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms wirkt nachweislich fetotoxisch, wenn sie im 2. oder 3. Trimenon gegeben werden.

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Natriumhydrogencarbonat, vorverkleisterte Stärke (Mais), Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über $+25$ °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Bliesterpackung
Originalpackung mit 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

60969.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. Oktober 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
28. September 2009

10. Stand der Information

Mai 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin