

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Enaplus AL 20 mg/12,5 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 122,16 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Weißer, runde, flache Tablette mit abgerundeten Kanten und einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Essenzielle Hypertonie, die mit einem ACE-Hemmer als Monotherapie nicht ausreichend behandelt werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt eine Tablette täglich.

Vorbehandlung mit Diuretika

Nach der ersten Dosis von Enaplus AL 20 mg/12,5 mg kann es zu einer symptomatischen Hypotonie kommen, insbesondere bei Patienten mit Flüssigkeits- oder Salz-mangel aufgrund einer vorangegangenen Behandlung mit Diuretika. Daher soll die Diuretikatherapie 2–3 Tage vor Beginn einer Behandlung mit Enaplus AL 20 mg/12,5 mg abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit Niereninsuffizienz

Da die Anfangsdosis von Enalapril bei leichter Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance >30 ml/Min und <80ml/Min) bei 5–10 mg liegt, ist Enaplus AL 20 mg/12,5 mg für diese Patienten nicht als Initialtherapie geeignet (siehe Abschnitt 4.4). Enaplus AL 20 mg/12,5 mg ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤30 ml/Min kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche

Aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit wird Enaplus AL 20 mg/12,5 mg bei Kindern unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤30 ml/min),
- Anurie,
- Patienten mit anamnestisch bekanntem angioneurotischen Ödem infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie,
- Patienten mit hereditärem oder idiopathischem Angioödem,

- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamid- verwandte Arzneimittel,
- zweites und drittes Schwangerschafts- trimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6),
- schwere Leberinsuffizienz,
- Die gleichzeitige Anwendung von Enap- plus AL 20 mg/12,5 mg mit Aliskiren- haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränk- ter 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 AL 20 mg/12,5 mg darf frü- hestens 36 Stunden nach der letzten Do- sis Sacubitril/Valsartan begonnen wer- den (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung
Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid

Hypotonie und Störungen im Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt

Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie kommt es nur selten zu einem symptomati- schen Blutdruckabfall. Bei Hypertonikern ist unter Enaplus AL 20 mg/12,5 mg eher dann mit einer symptomatischen Hypotonie zu rechnen, wenn ein Volumenmangel oder Elektrolytstörungen vorliegen, die u.U. auf eine Diuretika-Therapie, Kochsalzrestriktion, Dialyse-Behandlung, Durchfall oder Er- brechen zurückzuführen sind (siehe Ab- schnitt 4.5 sowie 4.8). Regelmäßige Bestim- mung der Serumelektrolyte sollte bei die- sen Patienten in angemessenen Abständen durchgeführt werden. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit ischämischen Herz- erkrankungen oder zerebrovaskulären Er- krankungen geboten, bei denen ein über- mäßiger Blutdruckabfall einen Myokard- infarkt oder einen Schlaganfall auslösen kann. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz (mit oder ohne Nierenfunktionsstörung) wurde ein symptomatischer Blutdruckabfall beob- achtet.

Bei Hypotonie ist der Patient in Rückenlage zu bringen und falls erforderlich sollte eine intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung gegeben werden. Eine vor- übergehende hypotone Kreislaufreaktion stellt keine Kontraindikation für eine weitere Therapie dar; diese ist nach Normalisierung des Blutdrucks nach erfolgter Volumen- expansion in der Regel problemlos durch- zuführen.

Nierenfunktionseinschränkung

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

Bei einigen Hypertonie-Patienten ohne eine bekannte frühere Nephropathie zeigte sich ein Anstieg von Harnstoff und Kreatinin im Blut bei einer gleichzeitigen Gabe von Enap- pril und einem Diuretikum (siehe Enalapril- maleat, Nierenfunktionseinschränkung; Hy- drochlorothiazid, Nierenfunktionseinschrän- kung in Abschnitt 4.4). In diesen Fällen sollte die Behandlung mit Enaplus AL 20 mg/ 12,5 mg beendet werden. In dieser Situation

sollte an die Möglichkeit einer zugrundelie- genden Nierenarterienstenose gedacht wer- den (siehe Enalaprilmaleat, renovaskuläre Hypertonie in Abschnitt 4.4).

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angioten- sin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (ein- schließlich 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 Blocka- de als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezia- listen und unter Durchführung engmaschi- ger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolyt- werten und Blutdruck erfolgen.

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

Hyperkaliämie

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

Lithium

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

Lactose

Enaplus AL 20 mg/12,5 mg enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Ga- lactose-Intoleranz, völligem Lactase-Man- gel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Enaplus AL 20 mg/12,5 mg nicht ein- nehmen.

Natrium

Enaplus AL 20 mg/12,5 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Enalaprilmaleat

Aortenstenose/hypertrophe Kardiomyopa- thie

Wie alle Vasodilatoren sollten ACE-Hem- mer mit Vorsicht bei Patienten mit Ver- engungen der linksventrikulären Klappen oder mit Obstruktionen des Aortenausfluss- traktes eingesetzt und im Fall eines kardio- genen Schocks und hämodynamisch signi- fikanter Obstruktion vermieden werden.

Nierenfunktionseinschränkung

In Zusammenhang mit Enalapril wurde über Nierenversagen berichtet, welches insbe- sondere bei Patienten mit schwerer Herz- insuffizienz oder zugrundeliegender Nieren- erkrankung, einschließlich Nierenarterienste- nose, auftrat. Bei unmittelbarer Diagnose und angemessener Behandlung ist im Rahmen einer Behandlung mit Enalapril eine Niereninsuffizienz meist reversibel (siehe Abschnitt 4.2 und Enalaprilmaleat/Hy- drochlorothiazid, Nierenfunktionseinschrän-

kung; Hydrochlorothiazid, Nierenfunktions-einschränkung in Abschnitt 4.4).

Renovaskuläre Hypertonie

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

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

Nierentransplantation

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

Hämodialyse-Patienten

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

Leberinsuffizienz

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

Neutropenie/Agranulozytose

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten unter Therapie mit ACE-Hemmern berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und keinen weiteren Komplikationsfaktoren tritt eine Neutropenie selten auf. Enalapril muss bei Patienten mit vaskulärer Kollagenkrankheit, Patienten unter Behandlung mit Immunsuppressiva, Allopurinol oder Procainamid oder bei einer Kombination dieser Komplikationsfaktoren mit äußerster Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei vorbestehender Nierenfunktionsstörung. Bei einigen dieser Patienten entwickelten sich schwere Infektionen, die in einigen Fällen nicht auf eine intensive Therapie mit Antibiotika ansprachen. Wird bei diesen Patienten Enalapril angewendet, ist eine regelmäßige Überwachung der weißen Blutkörperchen angeraten und die Patienten sollten angehalten werden, jedes Anzeichen einer Infektion mitzuteilen.

Hyperkaliämie

Bei einigen Patienten wurde unter der Behandlung mit ACE-Hemmern, einschließlich Enalapril, ein Anstieg der Kaliumkonzentration im Serum beobachtet. ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion, Lebensalter (> 70 Jahre), Diabetes mellitus, zusätzliche Ereignisse insbesondere Dehydratation, akute Herzdekompensation, metabolische Azidose und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Heparin, 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).

Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal tödlich endende Arrhythmien verursachen.

Hypoglykämie

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

Überempfindlichkeit/Angioödem

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

In sehr seltenen Fällen können angioneurotische Ödeme in Verbindung mit Larynx-ödem oder Kehlkopfödem tödlich verlaufen. Bei Patienten, bei denen Zunge, Glottis oder Kehlkopf beteiligt sind, kann es zu einer Atemwegsobstruktion kommen, insbesondere bei Patienten mit einer Operation im Bereich der Atemwege in der Vorgeschichte. Sobald Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, so dass eine 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, als haben Patienten mit schwarzer Hautfarbe generell ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Angioödems.

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

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Enalapril 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.

Anaphylaktische Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte

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

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

Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese

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

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

Husten

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

Operation/Anästhesie

Bei Patienten, die sich einer größeren Operation oder einer Narkose mit Anästhetika unterziehen, die einen Blutdruckabfall bewir-

ken, blockiert Enalapril die Bildung von Angiotensin II, welches sich in Folge der kompensatorischen Reninsekretion bildet. Tritt ein Blutdruckabfall auf, der möglicherweise auf diesen Mechanismus zurückzuführen ist, kann dieser 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 Abschnitte 4.3 und 4.6).

Ethnische Unterschiede

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

Hydrochlorothiazid

Niereninsuffizienz

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

Leberinsuffizienz

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

Metabolische und endokrine Effekte

Die Behandlung mit Thiaziden kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung von Insulin oder oralen Hypoglykämika kann bei Diabetikern erforderlich sein (siehe Enalaprilmaleat, Hypoglykämie in Abschnitt 4.4).

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

Eine Therapie mit Thiaziden ist bei bestimmten Patienten mit der Entwicklung von Hyperurikämie und/oder Gicht assoziiert. Die hyperurikämische Wirkung scheint dosisabhängig zu sein und ist bei einer Hydro-

chlorothiaziddosis von 6 mg klinisch nicht relevant.

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

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

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

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

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

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

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

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

Augenerkrankungen

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.

Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

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

Patienten, die Hydrochlorothiazid einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z.B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von Hydrochlorothiazid überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Enapulus AL 20 mg/12,5 mg abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen

Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid

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

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Alikiren 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).

Andere Antihypertonika

Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Mittel kann die blutdrucksenkende Wirkung von Enalapril und Hydrochlorothiazid verstärkt werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Nitroglycerin und anderen Nitraten oder anderen gefäßerweiternden Mitteln kann zu einer weiteren Blutdrucksenkung führen.

Lithium

Bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium mit ACE-Hemmern wurde über reversible Anstiege der Lithiumkonzentration im Serum und toxische Wirkungen berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziddiuretika kann das unter ACE-Hemmern ohnehin schon erhöhte Risiko einer Lithium-Toxizität weiter erhöhen.

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

Nicht-steroidale antiinflammatorisch wirksame Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer

Nicht-steroidale antiinflammatorisch wirksame Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer können die Wirkung von Diuretika oder von anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln vermindern. Daher kann die antihypertensive Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, ACE-Hemmern und Diuretika durch NSAIDs einschließlich selektive COX-2-Hemmer beeinträchtigt werden.

Die gleichzeitige Gabe von NSAIDs (einschließlich COX-2-Hemmer) und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder ACE-Hemmer bewirkt einen additiven Effekt auf den Anstieg des Serumkaliums und kann damit zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Effekte sind gewöhnlich reversibel. Selten kann es insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, wie z.B. bei älteren Personen oder dehydrierten Patienten und Patienten unter Diuretika-Therapie, zu akutem Nierenversagen kommen. Daher ist diese Kombination nur mit Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu verabreichen.

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.

Ciclosporin

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

Heparin

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

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

Bei vorangegangener Behandlung mit hoch dosierten 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 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 (siehe Abschnitt 4.5).

Antidiabetika

Epidemiologische Untersuchungen lassen vermuten, dass es bei gleichzeitiger Anwendung mit ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale Antidiabetika) zu einer verstärkten blutdrucksenkenden 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 Abschnitte 4.4 und 4.8).

Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5).

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. Natriumauriothiomalat) und gleichzeitig eine Therapie mit ACE-Hemmern einschließlich Enalapril erhalten, beobachtet.

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

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

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

Hydrochlorothiazid

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien

Die Wirkung von Tubocurarin kann durch Thiazide verstärkt werden.

Alkohol, Barbiturate und Opioid-Analgetika

Es kann zu einer Verstärkung der orthostatischen Hypotonie kommen (siehe Abschnitt 4.5).

Blutzuckersenkende Mittel (orale Antidiabetika und Insulin)

Eine Dosisanpassung kann erforderlich werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Colestyramin- und Colestipol-Harze

Die Resorption von Hydrochlorothiazid wird durch die gleichzeitige Anwendung von Anionenaustauscherharze beeinflusst. Einzeldosen von Colestyramin- oder Colestipol-Harzen binden das Hydrochlorothiazid und vermindern dessen Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt um bis zu 85% bzw. 43%.

Verlängerung des QT-Intervalls (z.B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron, Sotalol)

Erhöhtes Risiko für Torsades de Pointes.

Digitalis-Glykoside

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

Kortikosteroide, ACTH

Verstärkung von Elektrolytverlusten, insbesondere Hypokaliämie.

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

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

Sympathomimetika (z.B. Noradrenalin)
Möglicherweise reduzierte Reaktion auf Vasopressoren (siehe Abschnitt 4.5).

Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat)

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

ACE-Hemmer

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

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

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3). Mutterseitige Oligohydramnie, vermutlich infolge einer verringerten Nierenfunktion des Fetus, wurde berichtet, welche zu Kontrakturen der Extremitäten, kraniofazialen Fehlbildungen und zur Entstehung einer Lungenhypoplasie führen kann.

Im Fall einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimesters werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

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

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei

Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

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

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

Stillzeit

Enalapril

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

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

Hydrochlorothiazid

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid wird in der Regel gut vertragen. Die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren im Allgemeinen mild und vorübergehend und erforderten in den meisten Fällen keine Unterbrechung der Behandlung.

Die häufigsten in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen und Husten.

Über folgende Nebenwirkungen wurde mit Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid, Enala-

pril allein oder Hydrochlorothiazid allein in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet:

Siehe Tabelle 1 auf Seite 6

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

Enalaprilmaleat

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

Als weitere Symptome im Zusammenhang mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern können u.a. Kreislaufschock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpationen, 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.

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						Nichtmelanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie (einschließlich aplastischer und hämolytischer Anämie)	Neutropenie, Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarksdepression, Leukopenie, Panzytopenie, Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankungen		
Endokrine Erkrankungen						Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormon Sekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypokaliämie, Anstieg der Werte von Cholesterin und Triglyzeriden, Hyperurikämie	Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypomagnesiämie, Gicht**	Anstieg der Blutglucose	Hyperkalzämie (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen		Kopfschmerzen, Depression, Synkope, Geschmacksstörungen	Verwirrheitszustände, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Parästhesien, Vertigo, Libidoverlust**	abnorme Träume, Schlafstörungen, Parese (aufgrund von Hypokaliämie)		
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen					Xanthopsie, Aderhauterguss, transiente Myopie, Engwinkelglaukom
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths			Tinnitus			
Herz- und Gefäß-erkrankungen	Schwindel	Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie	Flush, Palpitationen, Myokardinfarkt oder zerebraler Insult*, vermutlich infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei Patienten mit hohem Risiko (siehe Abschnitt 4.4)	Raynaud-Syndrom		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Dyspnoe	Rhinorrhö, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma	pulmonale Infiltrate, Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem), Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)	

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Diarrhö, Schmerzen im Abdomen	Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Appetitlosigkeit, Magenreizung, trockener Mund, peptisches Ulkus, Blähungen**	Stomatitis/aphthöse Ulzerationen, Glossitis	intestinales Angioödem	
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberversagen, hepatische Nekrose (auch letal), Hepatitis (hepatozellulär oder cholestatisch), Gelbsucht, Cholezystitis (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Cholelithiasis)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag (Exanthem), Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem: angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4)	Diaphoresse, Pruritus, Urtikaria, Alopezie	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Purpura, kutaner Lupus erythematodes, Erythrodermie, Pemphigus		Ein Symptomenkomplex wurde berichtet, der mit einigen oder allen der folgenden Nebenwirkungen einhergehen kann: Fieber, Serositis, Vaskulitis, Myalgie/Myositis, Arthralgie/Arthritis, positive ANA-Titer, erhöhte BSG, Eosinophilie und Leukozytose. Hautausschlag, Photosensibilität oder andere dermatologische Manifestationen können auftreten.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelkrämpfe***	Arthralgie**			
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege			Nierenfunktionsstörung, Nierenversagen, Proteinurie	Oligurie, interstielle Nephritis		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Impotenz	Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Schmerzen im Brustkorb, Müdigkeit	Unwohlsein, Fieber			
Untersuchungen		Hyperkaliämie, Anstieg von Serum-Kreatinin	Anstieg von Serum-Harnstoff, Hyponatriämie	Anstieg der Leberenzyme, Anstieg von Serum-Bilirubin		

* Die Häufigkeit war in klinischen Studien mit jener von Placebo bzw. der aktiven Kontrollgruppe vergleichbar.

** Beobachtet nur bei Hydrochlorothiazid Dosen von 12,5 mg und 25 mg.

*** Häufig traten Muskelkrämpfe nur bei Hydrochlorothiazid Dosen von 12,5 mg und 25 mg auf, gelegentlich bei Hydrochlorothiazid Dosen von 6 mg.

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

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

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

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

Hydrochlorothiazid

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Enaplus AL 20 mg/12,5 mg ist eine Kombination eines ACE-Hemmers (Enalaprilmaleat) und eines Diuretikums (Hydrochlorothiazid), die in der Hypertonie-Behandlung wirksam ist. Das Angiotensin Converting Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-dipeptidase, die die Umwandlung von Angiotensin I in die pressorisch wirkende Substanz Angiotensin II katalysiert. Nach Resorption wird Enalapril zu Enalaprilat hydrolysiert, das das ACE hemmt. Die ACE-Hemmung führt zu einer Verminderung der Plasmakonzentration von Angiotensin II, wodurch ein Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität (infolge des Wegfalls der negativen Rückkopplung für die Reninfreisetzung) und eine Verminderung der Aldosteronsekretion bewirkt werden.

Hydrochlorothiazid ist ein Diuretikum und Antihypertonikum, das einen Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität bewirkt. Der Mechanismus der blutdrucksenkenden Wirkung der Thiazide ist nicht bekannt. Hydrochlorothiazid hat im Allgemeinen keine Wirkung auf den normalen Blutdruck.

Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid haben eine blutdrucksenkende und diuretische Wirkung. Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid werden sowohl als Einzelsubstanzen als auch gemeinsam in der Behandlung der Hypertonie eingesetzt. Obwohl es unter 6 mg Hydrochlorothiazid allein noch zu keiner klinisch signifikanten Blutdrucksenkung im Vergleich zu Placebo kommt, wird eine klinisch synergistische Wirkung auf den Blutdruck erzielt, wenn 6 mg Hydrochlorothiazid mit Enalapril kombiniert werden. Die blutdrucksenkende Wirkung von Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid ist signifikant höher als jene nach

alleiniger Gabe von Enalapril. Darüber hinaus hält die blutdrucksenkende Wirkung von Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid mindestens 24 h an.

Das ACE ist mit Kininase II identisch. Daher kann Enalapril auch den Abbau des stark vasodepressorisch wirkenden Peptids Bradykinin blockieren. Allerdings ist die Rolle dieses Effekts für die therapeutischen Wirkungen von Enalapril noch nicht geklärt.

Wirkmechanismus

Während man annimmt, dass der Mechanismus, durch den Enalapril den Blutdruck senkt, primär eine Unterdrückung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ist, wirkt Enalapril auch bei Patienten mit low-renin-Hypertonie blutdrucksenkend.

Pharmakodynamische Wirkungen

Enalapril bewirkt bei Hypertonikern eine Senkung der Blutdruckwerte sowohl im Liegen als auch im Stehen ohne nennenswerten Anstieg der Herzfrequenz.

Eine symptomatische orthostatische Hypotonie ist selten. Bei manchen Patienten kann es mehrere Wochen dauern, bis der Blutdruck optimal gesenkt ist. Ein abruptes Absetzen von Enalapril bedingt keinen raschen Anstieg des Blutdrucks.

Eine wirksame Hemmung der ACE-Aktivität tritt im Allgemeinen 2–4 h nach oraler Gabe einer Einzeldosis Enalapril ein. Die blutdrucksenkende Wirkung setzt normalerweise nach 1 h ein, und die maximale Blutdrucksenkung tritt 4–6 h nach Gabe ein. Die Wirkdauer ist dosisabhängig. In den empfohlenen Dosierungen werden die anti-hypertensiven und hämodynamischen Wirkungen jedoch mindestens 24 h aufrechterhalten.

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

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

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

Duale Blockade

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

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

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

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

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

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe Hydrochlorothiazid-Dosierung (≥ 50.000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95% Konfidenzintervall: 1,23–1,35) für BCC und 3,98 (95% Konfidenzintervall: 3,68–4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber Hydrochlorothiazid: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7–2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0–4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine

Odds-Ratio von 7,7 (5,7 – 10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Enalapril

Resorption

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

Nach Resorption wird Enalapril rasch und weitgehend vollständig zu Enalaprilat, einem hochwirksamen ACE-Hemmer, hydrolysiert. Spitzenkonzentrationen von Enalaprilat im Serum treten 3–4 h nach oraler Gabe von Enalaprilmaleat auf. Hauptsächlich werden Enalaprilat (ca. 40% einer Dosis) sowie unverändertes Enalapril im Urin wiedergefunden. Abgesehen von der Umwandlung zu Enalaprilat gibt es keine Hinweise für einen signifikanten Metabolismus von Enalapril. Der Serum-Konzentrationsverlauf von Enalaprilat weist eine lange terminale Phase auf, die scheinbar mit der Bindung an ACE in Zusammenhang steht. Bei Probanden mit normaler Nierenfunktion wurde im Serum der *Steady state* der Enalaprilat-Konzentration nach 4-tägiger Behandlung erreicht. Das

Ausmaß der Resorption und der Hydrolyse von Enalapril ist für die verschiedenen Dosierungen innerhalb der empfohlenen therapeutischen Dosis ähnlich.

Verteilung

Innerhalb der Konzentrationen, die therapeutisch relevant sind, liegt die Bindung von Enalaprilat an humane Plasmaproteine nicht über 60%.

Biotransformation

Abgesehen von der Umwandlung in Enalaprilat gibt es keine Hinweise auf einen signifikanten Metabolismus von Enalapril. Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, sondern rasch über die Nieren ausgeschieden.

Elimination

Enalaprilat wird vorwiegend renal ausgeschieden. Hauptsächlich werden im Urin Enalaprilat (ca. 40% einer Dosis) sowie unverändertes Enalapril (ca. 20%) wiedergefunden. Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, sondern rasch über die Nieren ausgeschieden. Mindestens 61% einer oralen Dosis werden innerhalb von 24 h unverändert ausgeschieden.

Nierenfunktionsstörung

Die Enalapril- und Enalaprilat-Exposition ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz erhöht. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 40–60 ml/Min) war die AUC von Enalaprilat im *Steady state* nach der Anwendung von 5 mg/Tag ca. doppelt so groß wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤30 ml/Min) war die AUC ca. achtmal größer. Nach Mehrfachgabe von Enalaprilmaleat ist bei Niereninsuffizienz in diesem Stadium die effektive Halbwertszeit von Enalaprilat verlängert und der *Steady state* wird

verzögert erreicht (siehe Abschnitt 4.2). Enalaprilat lässt sich durch Hämodialyse aus dem Körper-Kreislauf entfernen. Enalaprilat ist mit einer Rate von 62 ml/Min dialysierbar.

Stillzeit

4 bis 6 Stunden nach der Einnahme einer oralen Einzeldosis von 20 mg betrug bei fünf Frauen nach der Geburt die durchschnittliche Spitzenkonzentration von Enalapril in der Muttermilch 1,7 Mikrogramm/l (Bereich 0,54 bis 5,9 Mikrogramm/l). Die durchschnittliche Spitzenkonzentration von Enalaprilat lag bei 1,7 Mikrogramm/l (Bereich 1,2 bis 2,3 Mikrogramm/l); diese Spitzenkonzentrationen traten im Zeitraum von 24 Stunden zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf. Wenn man die Spitzenkonzentrationen in der Muttermilch heranzieht, würde ein Säugling, der ausschließlich gestillt wird, maximal 0,16% der maternalen, gewichtsangepassten Dosis aufnehmen.

Eine Frau, die über 11 Monate täglich 10 mg Enalapril einnahm, hatte in der Muttermilch 4 Stunden nach der Einnahme Spitzenkonzentrationen von Enalapril von 2 Mikrogramm/l und nach ungefähr 9 Stunden nach der Einnahme Spitzenkonzentrationen von Enalaprilat von 0,75 Mikrogramm/l.

Die in der Milch über 24 Stunden gemessene Gesamtmenge von Enalapril betrug 1,44 Mikrogramm/l bzw. 0,63 Mikrogramm/l für Enalaprilat.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Reproduktionstoxizitätsstudien deuten darauf hin, dass Enalapril keine Auswirkungen auf die Fertilität und Reproduktivität bei Ratten hat und nicht teratogen ist. In einer Studie, in der weibliche Ratten vor der Paarung und während der Gestation behandelt wurden, wurde eine erhöhte Sterblichkeit junger Ratten während der Stillzeit beobachtet. Es zeigte sich, dass das Kombinationspräparat die Plazentaschranke passiert und in die Muttermilch übertritt. Die Substanzklasse der ACE-Hemmer wirkt nachweislich fetotoxisch (Schädigung und/oder Tod des Feten), wenn sie im 2. oder 3. Trimenon eingenommen werden.

Hydrochlorothiazid ist placentagängig, überschreitet aber nicht die Blut-Hirn-Schranke.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blistertabletten

Originalpackung mit 30, 50 und 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

58753.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. April 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
15. Januar 2007

10. Stand der Information

Juli 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin