

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

### Enalapril comp. Heumann

Tabletten mit 10 mg Enalaprilmaleat und 25 mg Hydrochlorothiazid

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 10 mg Enalaprilmaleat und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 263,96 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

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

Behandlung der essentiellen Hypertonie. Enalapril comp. Heumann ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit Enalapril allein nicht ausreichend gesenkt werden kann.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine individuelle Dosistitration mit den Einzelsubstanzen ist zu empfehlen. Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

#### Dosierung

Die übliche Dosis ist 1-mal täglich 1 Tablette Enalapril comp. Heumann.

#### Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

##### Kreatinin-Clearance = 30 ml/min

Die Dosis von Enalapril sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, deren Kreatinin-Clearance = 30 ml/min ist, vor der Umstellung auf die fixe Kombination sorgfältig eingestellt werden. Die Dosis von Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid sollte so niedrig wie möglich gehalten werden.

Die Kalium- sowie Kreatininwerte sollten bei diesen Patienten regelmäßig überwacht werden.

##### Kreatinin-Clearance < 30 ml/min

Die Kombination Enalapril/Hydrochlorothiazid ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz.

#### Ältere Patienten

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

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enalapril comp. Heumann bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

#### Art der Anwendung

Die Einnahme von Enalapril comp. Heumann kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die angegebene Tagesmenge soll-

te mit reichlich Flüssigkeit morgens eingenommen werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

Enalapril comp. Heumann darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere ACE-Hemmer, Thiazide und Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktion beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei anamnestisch bekanntem angioneurotischen Ödem (z. B. infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie),
- bei hereditärem/idiopathischem angioneurotischem Ödem,
- bei schwerer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min),
- bei schwerer Leberinsuffizienz/hepatischer Enzephalopathie,
- im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Enalapril/Hydrochlorothiazid

#### Symptomatische Hypotonie

Bei komplikationsloser Hypotonie werden selten symptomatische Hypotonien beobachtet. Bei hypertonen Patienten kommt es unter der Therapie mit Enalapril eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z. B. aufgrund einer Diuretika-Therapie, salzarter Diät, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). In angemessenen Abständen sollte eine Bestimmung der Serumelektrolyte bei diesen Patienten durchgeführt werden.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz – mit oder ohne einhergehender Niereninsuffizienz – wurden symptomatische Hypotonien beobachtet. Insbesondere Patienten mit schweren Graden der Herzinsuffizienz, die als Ausdruck des Schweregrades ihrer Erkrankung eine Therapie mit hoch dosierten Schleifen-diuretika, Hyponatriämie oder Nierenfunktionseinschränkungen aufweisen, können davon betroffen sein. Bei diesen Patienten ist die Behandlung unter ärztlicher Überwachung einzuleiten und im weiteren Verlauf immer dann engmaschig zu überwachen, wenn die Dosis von Enalapril und/oder des Diuretikums neu eingestellt wird. Ähnlich ist auch bei Patienten mit ischämischer Herzkrankung oder zerebrovaskulären Erkrankungen vorzugehen, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder einem zerebralen Insult führen könnte.

Falls es zu einer Hypotonie kommt, sollte der Patient in eine liegende Position gebracht werden und – falls erforderlich – eine intravenöse Kochsalzinfusion erhalten. Eine vorübergehende hypotone Reaktion ist keine Kontraindikation für die weitere Behandlung, die normalerweise problemlos durchgeführt werden kann, sobald sich der Blutdruck nach einer Volumensubstitution normalisiert hat.

#### Nierenfunktionsstörungen

Enalapril comp. Heumann sollte Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance

< 80 ml/min und > 30 ml/min) nicht gegeben werden, bis die Dosistitration mit Enalapril gezeigt hat, dass auf die entsprechende Kombination umgestellt werden kann.

Bei manchen Hypertonikern ohne vorbestehende Nierenerkrankung kann es unter der Kombination von Enalapril mit einem Diuretikum zum Anstieg von Serum-Harnstoff und -Kreatinin kommen. Eine Dosisreduktion von Enalaprilmaleat und/oder ein Absetzen des Diuretikums können erforderlich sein. In diesen Fällen ist an eine möglicherweise zugrunde liegende Nierenarterienstenose zu denken (siehe Abschnitt 4.4 – Renovaskuläre Hypertonie).

#### Hypokaliämie

Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiaziddiuretikum schließt das Auftreten einer Hypokaliämie nicht aus. Die Kaliumspiegel sollten regelmäßig überwacht werden.

#### Lithium

Unter der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und Lithium wurden reversible Anstiege der Serum-Lithium-Konzentrationen und toxische Effekte berichtet. Eine gleichzeitige Therapie mit Thiaziddiuretika kann die Serum-Lithium-Konzentrationen und damit das Risiko einer Lithium-Toxizität unter einer ACE-Hemmer-Therapie erhöhen. Die Anwendung von Enalapril comp. Heumann mit Lithium wird deshalb nicht empfohlen; sollte diese Kombination aber erforderlich sein, sind die Serum-Lithium-Konzentrationen sorgfältig zu überwachen.

## Enalapril

### Aortenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

ACE-Hemmer sollten wie alle Vasodilatoren bei Patienten mit einer linksventrikulären Klappenobstruktion und Ausflussbehinderung mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Bei Kreislaufschock und hämodynamisch deutlicher Ausflussbehinderung sollte ihre Anwendung vermieden werden.

#### Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) sollte die Initialdosis von Enalaprilmaleat der Kreatinin-Clearance des Patienten angepasst werden. Die Wahl der Erhaltungsdosis richtet sich nach dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung. Eine routinemäßige Kontrolle von Serum-Kalium und Serum-Kreatinin erfolgt im Rahmen der üblichen medizinischen Betreuung dieser Patienten.

Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zugrunde liegenden Nierenerkrankungen, einschließlich Nierenarterienstenose, wurde über Nierenversagen im Zusammenhang mit der Anwendung von Enalapril berichtet. Bei rechtzeitiger Diagnose und entsprechender Therapie ist ein Nierenversagen unter Enalapril-Therapie normalerweise reversibel.

#### Renovaskuläre Hypertonie

Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere sind unter ACE-Hemmer-Therapie besonders gefährdet, einen Blutdruckabfall oder eine Niereninsuffizienz zu entwickeln. Es kann zum Verlust der

Nierenfunktion kommen, wobei oft nur leichte Veränderungen des Serum-Kreatinins bestehen. Bei diesen Patienten ist die Therapie unter engmaschiger ärztlicher Überwachung mit niedrigen Dosen, vorsichtiger Titration und unter Kontrolle der Nierenfunktion einzuleiten.

## Nierentransplantation

Hinsichtlich der Behandlung mit Enalapril comp. Heumann von Patienten mit frischer Nierentransplantation bestehen keine Erfahrungen. Daher wird die Behandlung für diese Patienten nicht empfohlen.

## Leberversagen

Selten wurde unter ACE-Hemmer-Behandlung ein Syndrom beobachtet, das zu cholestatischem Ikterus und zu einer fulminanten hepatischen Nekrose und (manchmal) zum Tod führen kann. Der Pathomechanismus dieses Syndroms ist unklar. Patienten, die unter ACE-Hemmern einen Ikterus oder einen deutlichen Anstieg der Leberenzyme entwickeln, müssen den ACE-Hemmer absetzen und entsprechend behandelt werden.

## Neutropenie/Agranulozytose

Unter ACE-Hemmer-Therapie wurden Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne besondere Risikofaktoren tritt selten eine Neutropenie auf. Enalapril soll bei Patienten mit Kollagenosen mit Gefäßbeteiligung, unter Therapie mit Immunsuppressiva, Allopurinol, Procainamid oder bei Vorliegen mehrerer dieser Risikofaktoren mit äußerster Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei bestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Bei manchen dieser Patienten traten schwere Infektionen auf, die in einigen Fällen auch nicht auf intensive Antibiotika-Therapie ansprachen. Wenn Enalapril bei solchen Patienten angewendet wird, ist eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl angeraten und die Patienten sollten angewiesen werden, ihrem Arzt alle Anzeichen einer Infektion zu berichten.

## Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem

Angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden unter ACE-Hemmern einschließlich Enalapril berichtet. Sie können zu jedem Zeitpunkt während der Therapie auftreten. In solchen Fällen ist Enalapril sofort abzusetzen. Der Patient ist sorgfältig zu überwachen, um eine vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung aus der Klinik sicherzustellen. Auch in jenen Fällen, in denen die Schwellung auf die Zunge begrenzt ist, ohne Atembeschwerden zu verursachen, sollten die Patienten gegebenenfalls länger beobachtet werden, da eine Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden unzureichend sein kann.

Sehr selten verliefen angioneurotische Ödeme mit Beteiligung des Kehlkopfes oder der Zunge letal. Bei Patienten, bei denen Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, besteht das Risiko einer Atemwegsobstruktion, insbesondere bei jenen Patienten mit einem operativen Eingriff an den Atemwegen in der Krankengeschichte. Sobald Zunge, Glottis

oder Kehlkopf betroffen sind, so dass eine Atemwegsobstruktion droht, ist unverzüglich eine geeignete Therapie einzuleiten (z. B. subkutane Gabe von 0,3–0,5 ml Adrenalin [1 : 1.000 verdünnt]) und/oder sind Maßnahmen zur Sicherung der Durchgängigkeit der Atemwege zu treffen.

Im Vergleich mit Patienten nichtschwarzer Hautfarbe wurde bei Patienten schwarzer Hautfarbe eine höhere Inzidenz von Angioödem unter ACE-Hemmern berichtet.

Patienten mit anamnestisch bekanntem, nicht durch einen ACE-Hemmer ausgelöstem Angioödem können besonders gefährdet sein, ein Angioödem zu entwickeln, wenn sie einen ACE-Hemmer erhalten (siehe auch Abschnitt 4.3).

## Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte

Selten kam es während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen können vermieden werden, indem man die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Desensibilisierung zeitweise unterbricht.

## Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese

Selten kam es während einer Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Apherese mit Dextranulfat und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen können vermieden werden, indem man die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese zeitweise unterbricht.

## Hämodialyse-Patienten

Bei Anwendung von High-Flux-Membranen (z. B. „AN69“) im Rahmen einer Dialyse und gleichzeitiger Behandlung mit einem ACE-Hemmer wurde über anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Bei diesen Patienten ist daher entweder eine andere Dialysemembran oder ein Antihypertensivum einer anderen Substanzklasse zu verwenden.

## Hypoglykämie

Diabetische Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollten bei Beginn einer ACE-Hemmer-Therapie angewiesen werden, auf Hypoglykämien zu achten, insbesondere im ersten Monat der kombinierten Therapie (siehe Abschnitt 4.5).

## Husten

Im Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Typischerweise besteht kein Auswurf, der Husten ist hartnäckig und klingt nach Absetzen der Therapie ab. Ein durch ACE-Hemmer induzierter Husten sollte auch bei der Differentialdiagnose des Hustens in Betracht gezogen werden.

## Operation/Anästhesie

Bei Patienten, die einer größeren Operation unterzogen werden oder eine Anästhesie mit Substanzen, die den Blutdruck senken, erhalten, hemmt Enalapril als Reaktion auf die kompensatorische Reninsekretion die Bildung von Angiotensin II. Sollte es aufgrund dieses Mechanismus zu einer Hypo-

tonie kommen, kann sie durch Volumensubstitution korrigiert werden.

## Hyperkaliämie

Ein Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration wurde bei manchen Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie einschließlich Enalapril beobachtet. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie schließen ein: Niereninsuffizienz, Verschlechterung der Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre), Diabetes mellitus, interkurrente Ereignisse – insbesondere Dehydratation, akute Herzdekompensation, metabolische Azidose und eine gleichzeitige Therapie mit kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzsubstitution sowie eine gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Werte führen können (z. B. Heparin). Die Anwendung von Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltiger Salzsubstitution kann insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einem signifikanten Kaliumanstieg führen. Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal auch letale Arrhythmien verursachen. Ist die gleichzeitige Anwendung von Enalapril mit einer der o. g. Substanzen angezeigt, sollte diese mit Vorsicht und unter regelmäßiger Überwachung der Serum-Kalium-Werte erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

## Lithium

Die Kombination von Lithium und Enalapril wird im Allgemeinen nicht empfohlen.

## 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).

## Hydrochlorothiazid

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 30 ml/min) darf Hydrochlorothiazid nur nach sehr kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung und unter sorgfältiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden. Bei Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Hydrochlorothiazid unwirksam und, da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird, sogar schädlich.

Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung können Thiazide eine Azotämie auslösen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion können kumulative Effekte des Arzneimittels entstehen. Bei einem Fortschreiten der Niereninsuffizienz, charakterisiert durch ein Ansteigen des Gesamtstickstoffgehalts des Blutes ohne Eiweißstickstoff, muss kritisch über ein Weiterführen der Behandlung entschieden werden. Ein Absetzen der Diuretikatherapie sollte in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.3).

## Eingeschränkte Leberfunktion

Thiazide sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortschreitender Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden, da geringfügige Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt ein hepatisches Koma auslösen können.

## Metabolische und endokrine Effekte

Thiazidtherapie kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Bei Diabetikern ist möglicherweise eine Dosisanpassung von Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Substanzen erforderlich. Ein latenter Diabetes mellitus kann während der Thiazidtherapie manifest werden.

Ein Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridspiegel wurde mit der Thiaziddiuretikatherapie in Zusammenhang gebracht.

Bei bestimmten Patienten kann unter Thiazidtherapie eine Hyperurikämie auftreten oder ein Gichtanfall ausgelöst werden. Diese Wirkung hinsichtlich einer Hyperurikämie scheint dosisabhängig zu sein. Enalapril kann die Harnsäureausscheidung im Urin steigern und somit die hyperurikämische Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

## Störungen im Elektrolythaushalt

Wie bei jedem Patienten unter Diuretikatherapie sollte regelmäßig in angemessenen Abständen eine Bestimmung der Serum-elektrolyte durchgeführt werden.

Thiazide, einschließlich Hydrochlorothiazid, können Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) verursachen. Warnhinweise für Störungen im Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt sind Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit oder Erbrechen.

Zwar kann bei Anwendung von Thiaziddiuretika eine Hypokaliämie auftreten, jedoch kann die gleichzeitige Therapie mit Enalapril eine diuretika-induzierte Hypokaliämie verringern. Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten für Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten mit gesteigerter Diurese, bei Patienten ohne ausreichende orale Elektrolytaufnahme und bei Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5).

Dilutions-Hyponatriämie kann bei ödematösen Patienten bei heißem Wetter auftreten. Ein Chloridmangel ist im Allgemeinen mild und nicht behandlungsbedürftig.

Thiazide können die Calciumausscheidung im Urin verringern und vorübergehende und leichte Erhöhungen des Serumcalciums ohne bekannte Störungen des Calciumstoffwechsels verursachen. Eine deutliche Hypercalcämie kann ein Anzeichen für einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor einer Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion abgesetzt werden.

Es hat sich gezeigt, dass Thiazide die Ausscheidung von Magnesium im Urin erhöhen.

Dies kann zu einer Hypomagnesiämie führen.

## Doping-Test

Das in diesem Arzneimittel enthaltene Hydrochlorothiazid könnte ein positives Analysergebnis in einem Doping-Test hervorrufen.

## Sonstige

Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Patienten mit oder ohne Allergien oder Bronchialasthma in der Anamnese auftreten. Eine mögliche Verstärkung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes wurde berichtet.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Enalapril comp. Heumann nicht einnehmen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### **Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid**

#### Andere Antihypertensiva

Werden solche Arzneimittel gleichzeitig mit Enalapril und Hydrochlorothiazid angewandt, ist mit einer Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung zu rechnen. Die gleichzeitige Anwendung mit Nitroglycerin und anderen Nitraten oder Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter senken.

#### Lithium

Unter der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und Lithium wurden reversible Anstiege der Serum-Lithium-Konzentrationen und toxische Effekte berichtet. Eine gleichzeitige Therapie mit Thiaziddiuretika kann die Serum-Lithium-Konzentrationen und damit das Risiko einer Lithium-Toxizität unter einer ACE-Hemmer-Therapie erhöhen. Die Anwendung von Enalapril comp. Heumann mit Lithium wird deshalb nicht empfohlen; sollte diese Kombination aber erforderlich sein, sind die Serum-Lithium-Konzentrationen sorgfältig zu überwachen.

#### Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR)

Die Therapie mit NSAR kann die antihypertensive Wirkung eines ACE-Hemmers abschwächen oder die diuretische, natriuretische und antihypertensive Wirkungen von Diuretika vermindern.

NSAR (einschließlich COX-2-Hemmer) und ACE-Hemmer wirken bezüglich des Anstiegs von Serum-Kalium additiv und können so zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Effekte sind gewöhnlich reversibel. Selten kann es auch zu akutem Nierenversagen kommen, insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. bei älteren oder Patienten mit Volumenmangel, einschließlich der Patienten unter Diuretikatherapie).

### **Enalapril**

#### Kaliumsparende Diuretika oder Kaliumpräparate

ACE-Hemmer mildern den Kaliumverlust durch Diuretika. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serum-Kaliums führen. Wenn die gleichzeitige Anwen-

dung auf Grund einer nachgewiesenen Hypokaliämie angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht und unter häufiger Überprüfung des Serum-Kaliums erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

Eine vorangegangene hoch dosierte Diuretika-Therapie kann zu Volumenmangel und damit zum Risiko einer Hypotonie bei Therapiebeginn mit Enalapril führen (siehe Abschnitt 4.4). Die hypotensive Wirkung kann durch Absetzen des Diuretikums, einem Ausgleich des Volumenmangels bzw. Gabe von Salz, oder durch die Einleitung der Therapie mit Enalapril in niedriger Dosierung vermindert werden.

#### Trizyklische Antidepressiva/Neuroleptika/Anästhetika/Narkotika

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

#### Gold

Nitritoide Reaktionen (mit Symptomen wie Flush, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden selten bei Patienten berichtet, die unter einer Therapie mit Goldinjektionslösungen (Natriumauriothiomalat) gleichzeitig ACE-Hemmer einschließlich Enalapril erhielten.

#### Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern abschwächen.

#### Antidiabetika

Epidemiologische Studien weisen auf eine mögliche Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale Antidiabetika) hin, so dass das Risiko einer Hypoglykämie besteht. Diese Fälle treten offenbar insbesondere in den ersten Wochen der kombinierten Behandlung sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern.

#### Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und Beta-blocker

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

#### 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).

# Enalapril comp. Heumann

## Hydrochlorothiazid

Nichtpolarisierende (Skelett)muskelrelaxantien

Thiazide können die Wirkung von Tubocurarin verstärken.

Alkohol, Barbiturate und narkotische Analgetika

Eine orthostatische Hypotonie kann verstärkt werden.

Blutzuckersenkende Mittel (orale Antidiabetika und Insulin)

Eine Dosisanpassung kann erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4).

Cholestyramin und Colestipol

Durch diese Substanzen kann die Resorption von Hydrochlorothiazid verzögert oder vermindert werden. Sulfonamiddiuretika sind mindestens 1 Stunde vor oder 4–6 Stunden nach diesen Arzneimitteln einzunehmen.

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

Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Tachykardien vom Torsade-de-Pointes-Typ.

Digitalisglykoside

Erhöhte Gefahr einer Digitalisintoxikation im Zusammenhang mit einer Thiazid-induzierten Hypokaliämie.

Kaliuretische Diuretika (z. B. Furosemid), Glukokortikoide, ACTH, Carbenoxolon, Amphoterin B, Penicillin G, Salicylate oder Laxanzienabusus

Erhöhte Kalium- und/oder Magnesiumverluste.

Pressorische Amine (z. B. Epinephrin)

Wirkungsabschwächung durch Hydrochlorothiazid.

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

Erhöhte Knochenmarktoxizität (insbesondere Granulozytopenie) infolge der durch Hydrochlorothiazid verursachten Verminderung der renalen Ausscheidung der Zytostatika.

Hypnotika, Narkotika, Anästhetika

Verstärkter Blutdruckabfall.

Allopurinol, Immunsuppressiva, systemische Kortikoide, Procainamid

Abnahme der Leukozytenzahl im Blut, Leukopenie.

Methyldopa

Einzelfälle von Hämolyse durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

#### Enalapril

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

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwanger-

schaftstrimesters 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 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 essentieller 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 Enalapril comp. Heumann 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 Enalapril comp. Heumann 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. Thiaziddiuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von Enalapril comp. Heumann während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Enalapril comp. Heumann 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

Bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen ist zu beachten, dass gelegentlich Schwindel oder Schwächegefühl auftreten können. Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Individuell kann das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

### Enalapril

Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems  
Gelegentlich: Anämie (einschließlich aplastische und hämolytische Anämie).

Selten: Neutropenie, Abnahmen von Hämoglobin und Hämatokrit, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarksdepression, Leukopenie, Panzytopenie, Lymphknotenschwellung, Autoimmunkrankheiten.

#### Endokrine Erkrankungen

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

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hypoglykämie.

#### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Depressionen.

Gelegentlich: Verwirrheitszustände, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Parästhesien, Vertigo.

Selten: verändertes Träumen, Schlafstörungen.

#### Augenerkrankungen

Sehr häufig: verschwommenes Sehen.

#### Erkrankungen des Ohrs und des Innenohrs

Gelegentlich: Tinnitus.

## Herz- und Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Schwindel.

Häufig: Hypotonie (einschließlich orthostatische Hypotonie), Synkope, Schmerzen im Brustkorb, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie.

Gelegentlich: orthostatische Hypotonie, Palpitationen, Myokardinfarkt oder zerebraler Insult, vermutlich infolge übermäßigen 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, Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie.

## Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit.

Häufig: Diarrhö, Bauchschmerzen, Geschmacksveränderungen.

Gelegentlich: Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Appetitlosigkeit, Magenreizung, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus.

Selten: Stomatitis/apthöse Ulzerationen, Glossitis.

Sehr selten: intestinales Angioödem.

## Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Leberversagen, Hepatitis – hepatozellulär oder cholestatisch, einschließlich hepatische Nekrose, Cholestase (einschließlich Ikterus).

## Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Ausschlag, Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem: angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Gelegentlich: Diaphoresis, Pruritus, Urtikaria, Alopezie.

Selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Pemphigus, Erythroderma.

Ein Symptomenkomplex wurde berichtet, der mit einigen oder allen der folgenden Nebenwirkungen einhergehen kann: Fieber, Serositis, Vaskulitis, Myalgien/Myositis, Arthralgien/Arthritis, positive ANA-Titer, erhöhte BSG, Eosinophilie und Leukozytose. Hautausschlag, Photosensibilität oder andere dermatologische Manifestationen können auftreten.

## Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelkrampf.

## Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Gelegentlich: Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen, Proteinurie.

Selten: Oligurie.

## Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Impotenz.

Selten: Gynäkomastie.

## Allgemeine Erkrankungen

Sehr häufig: Schwäche.

Häufig: Müdigkeit.

Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Flush, Unwohlsein, Fieber.

## Untersuchungen

Häufig: Hyperkaliämie, Anstieg von Serum-Kreatinin.

Gelegentlich: Anstieg von Serum-Harnstoff, Hyponatriämie.

Selten: Anstieg der Leberenzyme, Anstieg von Serum-Bilirubin.

## **Hydrochlorothiazid**

### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Sialadenitis.

### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Leukopenie, Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Knochenmarksdepression.

### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hyperglykämie, Glykosurie, Hyperurikämie, Störungen im Elektrolythaushalt (einschließlich Hyponatriämie und Hypokaliämie), Anstieg von Cholesterin- und Triglyceridspiegel.

Gelegentlich: Appetitlosigkeit.

Nicht bekannt: metabolische Alkalose.

### Psychiatrische Störungen

Selten: Unruhe, Depression, Schlafstörungen.

### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Benommenheit, Kopfschmerzen.

Gelegentlich: Appetitverlust.

Selten: Parästhesien.

### Augenerkrankungen

Gelegentlich: Xanthopsie, vorübergehend verschwommenes Sehen.

### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Nicht bekannt: Vertigo.

### Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen.

Selten: Herzrhythmusstörungen.

### Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Hypotonie.

Selten: Nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis).

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem).

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Magenreizung, Diarrhöe, Obstipation, Pankreatitis.

### Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Ikterus (intrahepatischer cholestatischer Ikterus).

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Photosensibilisierung, Ausschlag, Urtikaria.

Selten: Reaktionen wie bei einem kutanen Lupus erythematodes, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes, Urtikaria, anaphylaktische Reaktionen, toxische epidermale Nekrolyse.

### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Muskelspasmen.

## Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: interstitielle Nephritis.

Selten: Nierenfunktionseinschränkung.

## Allgemeine Erkrankungen

Häufig: Schwäche.

Gelegentlich: Fieber.

## Untersuchungen

Häufig: reversibler Anstieg harnpflichtiger Substanzen (Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure). Selten: Hypercalcämie.

## **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, 53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es steht keine spezielle Information für die Behandlung einer Überdosierung mit Enalapril comp. Heumann zur Verfügung. Die Therapie ist symptomatisch und unterstützend. Die Behandlung mit Enalapril comp. Heumann soll abgebrochen und der Patient engmaschig überwacht werden. Die vorgeschlagenen Maßnahmen schließen ein: Auslösen von Erbrechen, die Gabe von Aktivkohle und die Gabe eines Abführmittels bei kurz zurückliegender Einnahme; Ausgleich einer Dehydratation, Elektrolytentgleisung und Hypotonie mit anerkannten Maßnahmen.

### **Enalaprilmaleat**

Es liegen nur begrenzte Daten zu Überdosierungen beim Menschen vor. Als auffälligste Merkmale einer Überdosierung wurden bisher schwere Hypotonie (Eintritt etwa 6 Stunden nach Tabletteneinnahme) mit gleichzeitiger Blockade des Renin-Angiotensin-Systems und Stupor berichtet. Als weitere Symptome im Zusammenhang mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern können Kreislaufversagen, Elektrolytverluste, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angstgefühl und Husten auftreten. Nach Einnahme von 300 mg bzw. 440 mg Enalapril wurden 100- bzw. 200-fach höhere Serum-Konzentrationen von Enalaprilat als unter therapeutischen Dosen festgestellt.

Zur Behandlung einer Überdosierung wird die intravenöse Infusion von Kochsalzlösung empfohlen. Im Falle eines Blutdruckabfalls soll der Patient in Schocklagerung gebracht werden. Falls verfügbar, kann auch eine Therapie mit einer Angiotensin-II-Infusion und/oder einer intravenösen Katecholamininfusion in Erwägung gezogen werden. Wurden die Tabletten erst kurz zuvor eingenommen, sollten Maßnahmen zur Elimination von Enalaprilmaleat getroffen werden (z. B. Erbrechen, Magenspülung, Anwendung von Adsorbentien oder Natriumsulfat). Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4 unter Enalaprilmaleat, Hämodialysepatienten). Bei therapierefraktärer Brady-

kardie ist ein Schrittmacher indiziert. Die Vitalparameter, Elektrolyt- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum sind ständig zu überwachen.

## Hydrochlorothiazid

Die häufigsten Anzeichen und Symptome sind Elektrolytverluste (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie), Konvulsion, Benommenheit, Verwirrheitszustände, Kreislaufkollaps und Nierenversagen infolge Dehydratation durch exzessive Diurese. Bei gleichzeitiger Einnahme von Digitalis können Herzrhythmusstörungen durch die Hypokaliämie verstärkt werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Die gleichzeitige Anwendung von Enalapril und Hydrochlorothiazid führte in klinischen Studien zu einer stärkeren Blutdrucksenkung als die Gabe einer der beiden Substanzen allein; die blutdrucksenkenden Wirkungen addieren sich etwas.

### Enalaprilmaleat

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 blutdrucksenkenden Wirkung der ACE-Hemmer beteiligt ist 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 Ena-

lapril-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 Thiaziddiuretikum, dessen Wirkung auf der Hemmung der Rückresorption von Natrium im frühdistalen Nierentubulus beruht. Es erhöht die Ausscheidung von Natrium und Chlorid im Urin und, in geringerem Maße, die Ausscheidung von Kalium und Magnesium. Dadurch wird das Harnvolumen erhöht und eine antihypertensive Wirkung erzielt.

Die diuretische Wirkung setzt nach ca. 2 Stunden ein, sie erreicht nach 4 Stunden ihr Maximum und hält über 6 bis 12 Stunden an. Oberhalb einer bestimmten Dosis bleibt die therapeutische Wirkung gleich, während die Nebenwirkungen weiterhin zunehmen. Wenn die Behandlung keine Wirkung zeigt, ist die Erhöhung über die empfohlene Dosis hinaus nicht sinnvoll und führt oft zu Nebenwirkungen.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Enalaprilmaleat

##### Resorption

Enalapril wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert, wobei die maximale Enalaprilkonzentration im Serum innerhalb einer Stunde erreicht wird. Anhand der Wiederfindung im Urin ist das Ausmaß der Resorption von Enalapril nach oraler Gabe von Enalapril in Tablettenform ca. 60 %. Die Resorption von oral zugeführtem Enalapril wird von Nahrung im Magen-Darm-Trakt nicht beeinflusst.

Nach erfolgter Resorption wird oral zugeführtes Enalapril rasch und weitgehend zu Enalaprilat, einem hochwirksamen ACE-Hemmer, hydrolysiert. Maximale Enalaprilatkonzentrationen im Serum werden ca. 4 h nach oraler Gabe der Enalapriltablette erreicht. Die effektive Akkumulationshalbwertszeit für Enalaprilat bei wiederholter oraler Gabe von Enalapril beträgt 11 h. Bei Personen mit normaler Nierenfunktion wurden Steady state-Serum-Konzentrationen von Enalaprilat nach 4-tägiger Behandlung erreicht.

##### Verteilung

Im therapeutisch relevanten Konzentrationsbereich wird von der Enalaprilatbindung an menschliche Plasmaproteine ein Wert von 60 % nicht überschritten.

##### Biotransformation

Abgesehen von der Umwandlung zu Enalaprilat gibt es keine Hinweise für einen nennenswerten Metabolismus von Enalapril.

##### Elimination

Enalaprilat wird primär renal ausgeschieden. Im Urin werden hauptsächlich Enalaprilat (ca. 40 % einer Dosis) sowie unverändertes Enalapril (ca. 20 %) gefunden.

##### Spezielle Patientengruppen

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Exposition gegenüber Enalapril und Enala-

prilat erhöht. Unter der Behandlung mit 5 mg einmal täglich war die AUC von Enalaprilat im Steady state bei Patienten mit leichter bis mäßiggradiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 40–60 ml/min) ungefähr doppelt so hoch wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance = 30 ml/min) war die AUC ca. 8-mal höher. Nach wiederholter Verabreichung von Enalapril ist die effektive Halbwertszeit von Enalaprilat bei diesem Grad der Niereninsuffizienz ebenso verlängert wie die Zeit bis zum Erreichen des Steady states (siehe Abschnitt 4.2). Enalaprilat lässt sich durch Hämodialyse aus dem systemischen Kreislauf entfernen. Die Dialyse-Clearance beträgt 62 ml/min.

##### Stillzeit

Nach oraler Verabreichung von Einzeldosen zu 20 mg bei fünf Frauen postpartum betrug der Spitzenwert der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch nach vier bis sechs Stunden im Durchschnitt 1,7 µg/l (Bereich 0,54 bis 5,9 µg/l). Auch zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb von 24 Stunden betrugen im Durchschnitt die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalapril 1,7 µg/l (Bereich 1,2 bis 2,3 µg/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, betrugen die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch vier Stunden nach Einnahme 2 µg/l und etwa neun Stunden nach Einnahme 0,75 µg/l. Die im Verlauf von 24 Stunden in der Milch gemessene Gesamtmenge von Enalapril und Enalaprilat betrug 1,44 µg/l bzw. 0,63 µg/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 µg/l).

### Hydrochlorothiazid

#### Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Hydrochlorothiazid zu ca. 80 % aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Die systematische Verfügbarkeit beträgt 71 ± 15 %.

#### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt 65 %; das relative Verteilungsvolumen liegt zwischen 0,5 und 0,1 l/kg.

#### Biotransformation und Elimination

Bei gesunden Probanden wird Hydrochlorothiazid zu über 95 % unverändert renal ausgeschieden.

#### Eliminationshalbwertszeit

Bei normaler Nierenfunktion beträgt die Eliminationshalbwertszeit 2,5 h. Die maximalen Plasmaspiegel ( $T_{max}$ ) werden in der Regel nach 2–5 h erreicht. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist  $T_{max}$  verlängert; bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz beträgt sie ca. 20 h.

Die diuretische Wirkung stellt sich innerhalb von 1–2 h ein. Dosisabhängig liegt die diuretische Wirkdauer zwischen 10 und 12 h; die blutdrucksenkende Wirkung wird bis zu 24 h lang aufrechterhalten.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke (Mais), Maisstärke, Natriumhydrogencarbonat, Magnesiumstearat;  
Farbstoff: Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (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

Blister bestehend aus Al/Al-Folie  
Packungen mit 30 N 1, 50 N 2, 100 N 3  
Tabletten  
Klinikpackung (gebündelt) mit 500 (5  $\times$  100)  
Tabletten

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

### HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG  
Südwestpark 50 • 90449 Nürnberg  
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667  
E-Mail: info@heumann.de

#### Mitvertrieb:

Heunet Pharma GmbH  
Südwestpark 50  
90449 Nürnberg

und

norispharm GmbH  
Südwestpark 50  
90449 Nürnberg

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

56002.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
06.05.2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
10.05.2011

## 10. STAND DER INFORMATION

10/2013

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin