



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Weiß, runde, seitlich gekerbte Tabletten mit einer Bruchkerbe auf einer Seite.

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.

Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten sind als fixe Kombination (20 mg Enalapril/12,5 mg Hydrochlorothiazid) bei Patienten angezeigt, deren Blutdruck sich mit Enalapril allein nicht ausreichend einstellen lässt.

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 erwogen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist eine Tablette Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg täglich.

Bei Patienten mit Salz- und/oder Volumen-depletion (z.B. Erbrechen/Durchfall, gleichzeitige Diuretikatherapie), bei Herzinsuffizienz oder schwerer Hypertonie kann es zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sind Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 30 ml/min und < 80 ml/min) ist eine Dosisanpassung mit besonderer Vorsicht vorzunehmen (schrittweise Titration der Einzelkomponenten).

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Die Kombination von Enalapril und Hydrochlorothiazid wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Ältere Patienten

Die Dosierung muss der Nierenfunktion der älteren Patienten entsprechen (siehe 4.4).

Art der Anwendung

Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tagesdosis ist morgens mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

Sofern es zu keinen Nebenwirkungen kommt, kann die Behandlung mit diesen Tabletten ohne zeitliche Begrenzung entsprechend dem klinischen Ansprechen fortgeführt werden.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Enalaprilmaleat oder andere ACE-Hemmer, gegen Hydrochlorothiazid oder andere Thiazide oder Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktionen beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- anamnestisch bekanntes angioneurotisches Ödem unter einer vorangegangenen Behandlung mit einem ACE-Hemmer, hereditäres oder idiopathisches Angioödem
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und Dialysepflicht
- schwere Leberinsuffizienz/hepatische Enzephalopathie (Präcoma/Coma hepaticum)
- Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten dürfen bei Patienten mit Diabetes mellitus oder mit mäßiger bis stark eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) nicht zusammen mit Arzneimitteln, die Aliskiren enthalten, eingenommen werden.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Anurie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid

Symptomatische Hypotonie und Störungen des Elektrolythaushalts

Bei Hypertonikern ohne Komplikationen kommt es selten zu einem symptomatischen Blutdruckabfall. Bei Hypertonikern kommt es unter der Behandlung mit Enalapril eher zu einem symptomatischen Blutdruckabfall, wenn bei dem betreffenden Patienten beispielsweise infolge einer Diuretikatherapie, einer salzarmen Ernährung, einer bestehenden Dialysepflicht oder infolge von Durchfall oder Erbrechen ein Volumenmangel vorliegt (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 gleichzeitig bestehender Niereninsuffizienz wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Am wahrscheinlichsten ist diese Reaktion bei Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz, die sich beispielsweise in der Einnahme hochdosierter Schleifendiuretika, einer bestehenden Hyponatriämie oder Nierenfunktionseinschränkung widerspiegeln kann. Bei diesen Patienten muss die Behandlung unter ärztlicher

Überwachung begonnen werden und bei jeder Dosisanpassung von Enalapril und/oder des Diuretikums eine engmaschige Kontrolle gewährleistet sein. Ähnliche Vorsichtsmaßnahmen gelten ggf. auch bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebralen Insult, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen könnte.

Kommt es zu einem Blutdruckabfall, sollte sich der Patient flach hinlegen; ggf. ist physiologische Kochsalzlösung intravenös zu infundieren. Eine vorübergehende hypotensive Reaktion ist keine Kontraindikation für weitere Dosen, die nach einem Blutdruckanstieg nach erfolgter Volumenexpansion in der Regel problemlos vertragen werden.

Nierenfunktionsstörungen

Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten sollten 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 (siehe Abschnitt 4.2).

Bei manchen Hypertonikern ohne vorbestehende Nierenerkrankung kann es unter der Kombination von Enalapril mit einem Diuretikum zum Anstieg von Serum-Harnstoff und -Kreatinin kommen (siehe Abschnitt 4.4 Enalaprilmaleat, Nierenfunktionsstörungen; Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen). Sollte dies eintreten, muss die Therapie mit Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten beendet werden. In diesen Fällen ist an eine möglicherweise zugrunde liegende Nierenarterienstenose zu denken (siehe Abschnitt 4.4 – Enalaprilmaleat, Renovaskuläre Hypertonie).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS) mit Arzneimitteln, die Aliskiren enthalten

Eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems durch Kombination von Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten mit Aliskiren wird aufgrund des erhöhten Risikos einer Hypotonie, Hyperkaliämie und Änderung der Nierenfunktion nicht empfohlen.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus oder mit mäßiger bis stark eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) ist die Anwendung von Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten in Kombination mit Aliskiren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Hyperkaliämie

Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiaziddiuretikum schließt das Auftreten einer Hyperkaliämie nicht aus. Die Serumkaliumspiegel sind regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.4 Enalaprilmaleat, Hyperkaliämie).

Lithium

Die Kombination von Lithium mit Enalapril und Diuretika wird im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 unter Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Lithium).



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).

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit den seltenen erblichen Störungen Galactoseintoleranz, Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten nicht einnehmen.

Enalaprilmaleat

Aorten- und Mitralstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

Wie alle gefäßerweiternd wirkenden Substanzen dürfen ACE-Hemmer bei Patienten mit linksventrikulären Klappen- und Ausflussobstruktionen nur mit Vorsicht angewendet werden und müssen bei kardiogenem Schock und hämodynamisch bedeutsamer Obstruktion ganz vermieden werden.

Nierenfunktionsstörungen

Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) ist die Initialdosierung von Enalaprilmaleat entsprechend der Kreatinin-Clearance und dann in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten auf die Behandlung anzupassen. Eine routinemäßige Kontrolle der Kalium- und Kreatininwerte ist bei diesen Patienten Teil der normalen medizinischen Betreuung.

Im Zusammenhang mit Enalapril wurde insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder renalen Grunderkrankungen, darunter auch Nierenarterienstenose, über Nierenversagen berichtet. Wird ein mit der Behandlung mit Enalapril zusammenhängendes Nierenversagen unverzüglich erkannt und entsprechend behandelt, ist dieses in der Regel reversibel (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4 – Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen; Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen).

Renovaskuläre Hypertonie

Werden Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose einer Einzelnier mit einem ACE-Hemmer behandelt, dann ist das Risiko für Blutdruckabfall und Niereninsuffizienz erhöht. Selbst bei lediglich geringfügigen Änderungen des Serumkreatinins kann es zu einer Einbuße der Nierenfunktion kommen. Bei solchen Patienten ist die Behandlung unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle mit niedrigen Dosen, sorgfältiger Titration und Überwachung der Nierenfunktion zu beginnen.

Nierentransplantation

Zur Anwendung von Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten bei frisch Nierentransplantierten liegen keine Erfahrungen vor. Eine Behandlung mit Enalagamma®

HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten wird daher nicht empfohlen.

Leberinsuffizienz

Selten gingen ACE-Hemmer mit einem Syndrom einher, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt und zu fulminanter Lebernekrose und (in manchen Fällen) zu einem tödlichen Verlauf führt. Der diesem Syndrom zugrunde liegende Mechanismus ist nicht geklärt. Bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten, bei denen es zur Ausbildung eines Ikterus oder zu ausgeprägten Anstiegen der Leberwerte kommt, ist der ACE-Hemmer abzusetzen und eine entsprechende ärztliche Überwachung angezeigt (siehe Abschnitt 4.4 – Hydrochlorothiazid, Lebererkrankungen).

Neutropenie/Agranulozytose

Unter einer Behandlung mit ACE-Hemmern wurde über Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und keinen sonstigen komplizierenden Faktoren kommt es selten zu einer Neutropenie. Bei Patienten mit Kollagenkrankheit und solchen, die mit Immunsuppressiva, Allopurinol oder Procainamid behandelt werden oder bei denen eine Kombination aus diesen komplizierenden Faktoren vorliegt, ist Enalapril insbesondere bei vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung nur mit äußerster Vorsicht einzusetzen. Bei einigen dieser Patienten kam es zu schwerwiegenden Infektionen, die in wenigen Einzelfällen auf eine intensive Antibiotikatherapie nicht ansprachen. Wird Enalapril bei solchen Patienten eingesetzt, dann empfehlen sich regelmäßige Kontrollen des weißen Blutbildes, und die Patienten sind anzuweisen, alle Anzeichen einer Infektion zu melden.

Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem

Über angioneurotische Ödeme unter Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden bei Patienten unter einer Behandlung mit ACE-Hemmern, darunter auch Enalaprilmaleat, berichtet. Dazu kann es zu jedem Zeitpunkt während der Therapie kommen. In solchen Fällen sind Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten unverzüglich abzusetzen und zur Gewährleistung der vollständigen Rückbildung der Symptome vor der Entlassung des Patienten ist eine entsprechende Behandlung und Überwachung durchzuführen. Selbst in den Fällen, in denen lediglich eine Zungenschwellung ohne Atemnot vorliegt, kann eine längerfristige Beobachtung angezeigt sein, da eine Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden unter Umständen nicht ausreichend ist.

Sehr selten wurde über angioödembedingte Todesfälle im Zusammenhang mit einem Larynx- oder Zungenödem berichtet. Bei Patienten mit Beteiligung von Zunge, Glottis oder Kehlkopf ist insbesondere bei operativen Eingriffen an den Atemwegen in der Vorgeschichte mit einer Atemwegsobstruktion zu rechnen.

Bei einer Beteiligung von Zunge, Glottis oder Kehlkopf mit der Gefahr einer Atemwegsobstruktion ist unverzüglich eine ent-

sprechende Therapie, z. B. mit subkutaner Gabe einer Epinephrinslösung 1:1000 (0,3–0,5 ml) und/oder Maßnahmen zur Sicherung der Atemwege, einzuleiten.

Bei Patienten schwarzer Hautfarbe, die mit ACE-Hemmern behandelt werden, wurde häufiger als bei Patienten anderer Hautfarbe über Angioödeme berichtet. Patienten mit schwarzer Hautfarbe scheinen jedoch generell ein erhöhtes Risiko von Angioödem aufzuweisen.

Bei Patienten mit nicht mit einer Behandlung mit ACE-Hemmern in Zusammenhang stehendem Angioödem in der Vorgeschichte besteht unter der Therapie mit einem ACE-Hemmer möglicherweise ein erhöhtes Angioödemrisiko (siehe Abschnitt 4.3).

Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte

Selten kam es bei Patienten, die unter einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte (Bienen- oder Wespengift) ACE-Hemmer erhielten, zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese konnten durch vorübergehendes Absetzen der ACE-Hemmertherapie vor jeder Desensibilisierung verhindert werden.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese

Selten kam es bei Patienten, die unter einer LDL (Low Density Lipoprotein)-Apherese mit Dextransulfat ACE-Hemmer erhielten, zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese konnten durch vorübergehendes Absetzen der ACE-Hemmertherapie vor jeder Apherese verhindert werden.

Hämodialysepatienten

Die Anwendung von Enalapril ist bei Patienten, die wegen Nierenversagen eine Dialyse benötigen, nicht angezeigt. Unter der Dialyse mit so genannten High-Flux-Membranen (z. B. AN 69) und gleichzeitiger Behandlung mit einem ACE-Hemmer wurde über anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Bei diesen Patienten ist entweder die Verwendung einer anderen Dialysemembran oder eines blutdrucksenkenden Mittels aus einer anderen Wirkstoffklasse in Erwägung zu ziehen.

Hypoglykämie (Diabetiker)

Bei Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, ist die Blutzuckereinstellung im ersten Monat der Behandlung mit einem ACE-Hemmer engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 – Hydrochlorothiazid, Metabolische und endokrine Effekte; siehe auch Abschnitt 4.5).

Husten

Unter der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Charakteristischerweise handelt es sich dabei um einen hartnäckigen unproduktiven Reizhusten, der sich nach dem Absetzen der Therapie wieder zurückbildet. Bei der Differentialdiagnose des Hustens ist auch an einen durch eine ACE-Hemmertherapie ausgelösten Husten zu denken.

Chirurgische Eingriffe/Narkose

Bei einem größeren chirurgischen Eingriff oder unter der Narkose mit einem hypoton wirkenden Narkosemittel kann Enalapril die



Angiotensin-II-Bildung infolge der kompensatorischen Reninfreisetzung blockieren. Kommt es zu einem auf diesen Mechanismus zurückgeführten Blutdruckabfall, kann dieser durch Volumenexpansion korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.5).

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), Kaliumpräparaten oder kaliumhaltiger Salzsubstitution sowie eine gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Werte führen können (z. B. Heparin), ein. 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 4.4 – Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Hyperkaliämie; Hydrochlorothiazid, Metabolische und endokrine Effekte; siehe auch Abschnitt 4.5).

Ethnische Unterschiede

Wie andere ACE-Hemmer ist auch Enalaprilmaleat bei der Blutdrucksenkung bei Personen schwarzer Hautfarbe anscheinend weniger wirksam als bei anderen Patienten. Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, dass niedrige Plasma-Renin-Spiegel bei Hypertonikern schwarzer Hautfarbe häufiger vorkommen als bei anderen Patienten.

Hydrochlorothiazid

Nierenfunktionsstörungen

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 (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4 – Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen; Enalaprilmaleat, Nierenfunktionsstörungen).

Bei Patienten mit Nierenerkrankungen können Thiazide eine Azotämie auslösen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann es zu kumulativen Effekten dieses Wirkstoffs kommen. Bei einem Fortschreiten der Niereninsuffizienz, erkennbar an steigenden Nichteisweißstickstoffwerten, ist eine sorgfältige Überprüfung der Therapie

angezeigt, wobei auch ein Abbruch der Diuretikatherapie in Erwägung zu ziehen ist.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progredient verlaufenden Lebererkrankungen dürfen Thiazide nur mit Vorsicht angewendet werden, da bereits geringfügige Verschiebungen im Wasser- und Elektrolythaushalt ein hepatisches Koma auslösen können (siehe Abschnitt 4.4 – Enalaprilmaleat, Lebersversagen).

Metabolische und endokrine Wirkungen

Unter der Behandlung mit einem Thiazid kann die Glukosetoleranz beeinträchtigt werden. Eine Anpassung der Dosierung von Insulin oder der oralen blutzuckersenkenden Mittel kann erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4 – Enalaprilmaleat, Diabetiker). Ein latenter Diabetes mellitus kann unter einer Thiazidtherapie manifest werden.

Mit der Behandlung mit Thiaziddiuretika gingen Anstiege der Cholesterin- und Triglyzeridspiegel einher. Bei bestimmten Patienten kann eine Thiazidtherapie eine Hyperurikämie und/oder einen Gichtanfall auslösen. 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 allen Patienten unter einer Diuretikatherapie sind die Serumelektrolyte in entsprechenden Abständen regelmäßig zu bestimmen.

Unter Thiaziden, darunter auch unter Hydrochlorothiazid, kann es zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) kommen. Warnzeichen einer Störung im Flüssigkeits- bzw. Elektrolythaushalt sind Mundtrockenheit, Durstgefühl, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelermüdung, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und Magen-Darm-Störungen wie Übelkeit oder Erbrechen.

Obwohl es unter Thiaziddiuretika zu Hypokaliämie kommen kann, lässt sich bei gleichzeitiger Behandlung mit ACE-Hemmern eine Diuretika-induzierte Hypokaliämie möglicherweise abschwächen. Das Hypokaliämierisiko ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, starker Diurese, unzureichender oraler Elektrolytzufuhr sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit Kortikosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5). Bei ödematösen Patienten kann es bei heißem Wetter zu einer Verdünnungshyponatriämie kommen. Ein Chloriddefizit ist im Allgemeinen nur geringfügig ausgeprägt und in der Regel nicht behandlungsbedürftig.

Thiazide können eine Verminderung der Calciumausscheidung im Urin und auch ohne bekannte Störungen des Calciumstoffwechsels einen intermittierenden, geringfügigen Anstieg des Serumcalciums bewirken. Eine ausgeprägte Hypercalcämie kann ein Hinweis auf einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sind vor einer Kontrolle der Nebenschilddrüsenfunktion abzusetzen.

Thiazide steigern nachweislich die renale Magnesiumausscheidung, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann.

Anti-Doping-Test

Die Anwendung von Hydrochlorothiazid kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Hydrochlorothiazid als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Überempfindlichkeit

Zu Empfindlichkeitsreaktionen kann es bei Patienten mit oder ohne Allergien oder Asthma bronchiale in der Vorgeschichte kommen. Unter der Anwendung von Thiaziden wurde über die Möglichkeit einer Verschlechterung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses berichtet.

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 Nitroglyzerin und anderen Nitraten oder Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter senken.

Lithium

Unter der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und Lithium wurden reversible Anstiege der Serumlithiumkonzentrationen und toxische Effekte berichtet. Eine gleichzeitige Therapie mit Thiaziddiuretika kann die Serumlithiumkonzentrationen und damit das Risiko einer Lithium-Toxizität unter einer ACE-Hemmer-Therapie erhöhen.

Die Anwendung von Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten mit Lithium wird deshalb nicht empfohlen; sollte diese Kombination aber erforderlich sein, sind die Serumlithiumkonzentrationen sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht steroidale Antiphlogistika (NSAR)

Die Therapie mit NSAR kann die antihypertensive Wirkung eines ACE-Hemmers abschwächen oder die diuretischen, natriuretischen und antihypertensiven 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).

Die Kombination von Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten mit Arzneimitteln, die Aliskiren enthalten, ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder mit mäßiger bis stark eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert und wird bei anderen Patientengruppen nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).



Enalaprilmaleat

Kaliumsparende Diuretika oder Kalium-supplemente

ACE-Hemmer schwächen einen Diuretika-induzierten Kaliumverlust ab. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumsupplemente oder kaliumhaltige Salzersatzpräparate können zu erheblichen Anstiegen des Serumkaliumspiegels führen. Auch wenn wegen gesicherter Hypokaliämie eine gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, dürfen diese Mittel nur mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle des Serumkaliums angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Diuretika (Thiazid- oder Schleifendiuretika)

Eine vorangegangene hochdosierte Diuretikatherapie kann zu Volumenmangel sowie zu einem erhöhten Risiko für einen Blutdruckabfall zu Beginn der Behandlung mit Enalapril führen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Die hypotensiven Wirkungen lassen sich durch Absetzen des Diuretikums, eine erhöhte Volumen- oder Salzzufuhr oder die Anwendung einer niedrigen Enalaprildosis zu Therapiebeginn vermindern.

Trizyklische Antidepressiva/Neuroleptika/Anästhetika/Narkotika

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Anästhetika, trizyklischer Antidepressiva und Neuroleptika mit ACE-Hemmern kann zu einer weiteren Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

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 blutdrucksenkenden Wirkungen von ACE-Hemmern abschwächen.

Antidiabetika

Epidemiologischen Untersuchungen zufolge kann es bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insuline, orale blutzuckersenkende Mittel) zu einer Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung mit einem Hypoglykämierisiko kommen. Diese Fälle treten offenbar insbesondere in den ersten Wochen einer kombinierten Behandlung und 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 Betablocker

Enalapril kann ohne Bedenken zusammen mit Acetylsalicylsäure (in kardiologischen Dosen), Thrombolytika oder Betablockern gegeben werden.

Hydrochlorothiazid

Alkohol, Barbiturate und narkotische Analgetika

Eine orthostatische Hypotonie kann verstärkt werden.

Kortikosteroide, ACTH

Verstärkte Elektrolytverarmung, insbesondere Hypokaliämie.

Kaliuretische Diuretika (z.B. Furosemid), Carbenoxolon, Amphotericin B, Penicillin G, Salicylate oder Laxanzienabusus

Erhöhte Kalium- und/oder Magnesiumverluste.

Blutzuckersenkende Mittel (orale Antidiabetika und Insulin)

Eine Dosisanpassung kann erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4).

Calciumsalze und Vitamin D

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Thiazid-diuretika kann es infolge einer verminderten Ausscheidung zu einem Anstieg der Serumcalciumspiegel kommen.

Digitalisglykoside

Erhöhte Gefahr einer Digitalisintoxikation (z.B. erhöhte ventrikuläre Erregbarkeit) im Zusammenhang mit einer Thiazid-induzierten Hypokaliämie.

Cholestyramin und Colestipol-Harze

Durch diese Substanzen wird die Resorption von Hydrochlorothiazid vermindert. Einzeldosen von Cholestyramin bzw. Colestipol-Harzen binden das Hydrochlorothiazid und reduzieren dessen Aufnahme aus dem Verdauungstrakt um bis zu 85 bzw. 43 Prozent.

Sulfonamiddiuretika wie Hydrochlorothiazid sind mindestens 1 h vor oder 4–6 h nach diesen Arzneimitteln einzunehmen.

Pressorische Amine (z.B., Noradrenalin)

Wirkung von blutdrucksteigernden Aminen kann durch Hydrochlorothiazid abgeschwächt werden.

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

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

Gichtmittel (z.B. Allopurinol, Benzbromaron)

Da Hydrochlorothiazid zu einem Anstieg der Harnsäurespiegel führt, muss die Dosierung von Gichtmitteln eventuell erhöht werden.

Allopurinol, Immunsuppressiva, systemische Kortikoide, Procainamid

Abnahme der Leukozytenzahl im Blut, Leukopenie.

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

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

Mit Torsade de Pointes einhergehende Mittel

Wegen des Hypokaliämierisikos ist bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und mit Torsade de Pointes in Ver-

bindung gebrachten Mitteln, wie z.B. einigen Antiarrhythmika, bestimmten Neuroleptika und anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie Torsade de Pointes auslösen können, Vorsicht geboten.

Nichtpolarisierende (Skelett)muskelrelaxantien

Thiazide können die Wirkung von Tubocurarin verstärken.

Hypnotika, Narkotika, Anästhetika

Verstärkter Blutdruckabfall.

Methyldopa

Einzelfälle von Hämolyse durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid.

Klinisch-chemische Bestimmungen

Hydrochlorothiazid kann das diagnostische Ergebnis des Bentiromid-Tests verfälschen. Thiazide können die Serumspiegel von PBI (proteingebundenem Jod) ohne Anzeichen für eine Störung der Schilddrüsenfunktion senken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Enalapril

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

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

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im 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 Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten 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 Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten 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 Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten während der Stillzeit angewandt werden, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

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

Im Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten und mit den Wirkstoffen Enalaprilmaleat bzw. Hydrochlorothiazid allein berichtet wurden, sei es im Lauf klinischer Studien oder nach Markteinführung des Arzneimittels, sind folgende:

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1000)

Sehr selten (< 1/10.000);

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Anämie (einschließlich aplastische und hämolytische).

Selten: Neutropenie, Absinken des Hämoglobins, Absinken des Hämatokrits, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarkdepression, Leukopenie, Panzytopenie, Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankungen.

Endokrine Erkrankungen:

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyperurikämie, Hypokaliämie, Anstieg der Cholesterin- und Triglyzeridspiegel.

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

Selten: erhöhte Blutzuckerwerte, Glucosurie

Sehr selten: Hyperkalzämie

Nicht bekannt: Metabolische Alkalose.

Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Kopfschmerzen, Depression, Synkopen, Geschmacksveränderungen, Benommenheit.

Gelegentlich: Verwirrtheit, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Parästhesien, Vertigo (Drehschwindel), verminderte Libido.

Selten: Abnormale Träume, Schlafstörungen, Unruhe, Parese (aufgrund einer Hypokaliämie).

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Verschwommenes Sehen.

Gelegentlich: Xanthopsie

Erkrankungen des Ohrs und des Innenohrs:

Gelegentlich: Tinnitus

Herz- und Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Schwindel.

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

Gelegentlich: Flush (Gesichtsrötung), Palpitationen, Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärer Insult, vermutlich infolge eines übermäßigen Blutdruckabfalls bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4).

Selten: Raynaud-Syndrom, nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Husten.

Häufig: Dyspnoe.

Gelegentlich: Rhinorrhoe, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma.

Selten: Lungeninfiltrate, Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit.

Häufig: Durchfall, Bauchschmerzen

Gelegentlich: Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Magenschleimhautreizungen, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus, Blähungen, Anorexie.

Selten: Stomatitis/aphthöse Ulzerationen, Glossitis.

Sehr selten: Intestinales Angioödem

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Leberversagen, Hepatitis – hepatozellulär oder cholestatisch, Hepatitis einschließlich Nekrose (kann tödlich sein), Cholestase (einschließlich Ikterus) Cholezystitis (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Cholelithiasis).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Rash (Exanthem), Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem: Über angioneurotische Ödeme des Gesichts, der Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfs wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Gelegentlich: Diaphoresis, Pruritus, Urtikaria, Haarausfall, Photosensibilisierung.

Selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Pemphigus, Erythrodermie, Purpura, kutaner Lupus erythematoses, anaphylaktische Reaktionen Es wurde über einen Symptomenkomplex berichtet, bei dem einige oder alle der folgenden Erscheinungen auftreten können: Fieber, Serositis, Vaskulitis, Myalgie/Myositis, Arthralgie/Arthritis, ein positiver ANA-Titer, erhöhte Blutsenkung, Eosinophilie und Leukozytose. Hautausschlag, Photosensibilität oder andere dermatologi-



sche Manifestationen können auftreten.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: Muskelkrampf
Gelegentlich: Arthralgie
Selten: Muskelspasmen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Nierenfunktionsstörung, Nierenversagen, Proteinurie.
Selten: Oligurie, Interstitielle Nephritis.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Impotenz.
Selten: Gynäkomastie.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Sialadenitis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Asthenie
Häufig: Müdigkeit, Schmerzen im Brustkorb
Gelegentlich: Unwohlsein, Fieber.

Untersuchungen

Häufig: Hyperkaliämie, Anstiege des Serumkreatinins.
Gelegentlich: Anstiege des Blutharnstoffs, Hyponatriämie.
Selten: Anstiege der Leberenzyme, Anstiege des Serumbilirubins.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Es steht keine spezielle Information für die Behandlung einer Überdosierung mit Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten zur Verfügung. Die Therapie ist symptomatisch und unterstützend. Die Behandlung mit Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten 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, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angstgefühl und Husten auftreten.

Nach Einnahme von 300 mg bzw. 440 mg Enalaprilmaleat wurden 100- bzw. 200fach höhere Serumkonzentrationen 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 Bradykardie ist ein Schrittmacher indiziert. Die Vitalparameter, Elektrolyt- und Kreatininkonzentrationen 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

Enalagamma® HCT 20 mg/12,5 mg Tabletten sind eine Kombination aus einem Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer und einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid).

Enalapril und Hydrochlorothiazid werden sowohl einzeln als auch in Kombination zur Behandlung des Bluthochdrucks eingesetzt. Die blutdrucksenkenden Wirkungen der Hydrochlorothiazid in Zusammenhang stehenden Kaliumverluste mindern.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Enalapril

Wirkmechanismus

Enalaprilmaleat ist das Maleatsalz von Enalapril, einem Derivat der beiden Aminosäuren L-Alanin und L-Prolin. Das Angiotensinkonversionsenzym (ACE) ist eine Peptidyl-dipeptidase, die die Umwandlung von Angiotensin I in die pressorisch wirkende Substanz Angiotensin II katalysiert. Nach erfolgter Resorption wird Enalapril zu Ena-

laprilat hydrolysiert; letzteres hemmt ACE. Die ACE-Hemmung bewirkt eine Abnahme der Angiotensin-II-Konzentration im Plasma; diese wiederum führt zu einem Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität (wegen des Wegfalls des negativen Rückkopplungseffekts auf die Reninfreisetzung) und zu einer verminderten Aldosteronsekretion.

ACE ist mit der Kininase II identisch. So kann Enalapril auch den Abbau von Bradykinin, einem hochwirksamen vasodepressorisches Peptid, hemmen. Allerdings muss dessen Rolle bei den therapeutischen Wirkungen von Enalapril erst noch geklärt werden.

Während man annimmt, dass der Mechanismus, durch welchen Enalapril den Blutdruck senkt, primär in einer Unterdrückung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems besteht, wirkt Enalapril auch bei Patienten mit der Low-Renin-Hypertonie blutdrucksenkend.

Bei Hypertonikern bewirkt Enalapril eine Senkung der Blutdruckwerte sowohl im Liegen als auch im Stehen ohne nennenswerten Herzfrequenzanstieg.

Pharmakodynamische Wirkungen

Eine wirksame Hemmung der ACE-Aktivität tritt im Allgemeinen 2–4 h nach oraler Gabe einer Einzeldosis von Enalapril ein. Die blutdrucksenkende Wirkung setzt normalerweise nach 1 h ein, wobei die maximale Blutdrucksenkung 4 bis 6 h p.a. erreicht wird. Die Wirkdauer ist dosisabhängig. In den empfohlenen Dosierungen werden die antihypertensiven und hämodynamischen Wirkungen allerdings nachweislich mindestens 24 h lang aufrechterhalten.

Hydrochlorothiazid

Wirkmechanismus

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin. Thiazide wirken direkt an den Nieren, indem sie die Natriumchlorid- und die damit verbundene Wasserausscheidung vermehren. Ihr klinisch relevanter Hauptangriffsort ist der frühdistale Tubulus. Dort hemmen sie den elektroneutralen Na-Cl-Kotransport in der luminalen Zellmembran. Kalium und Magnesium werden vermehrt, Calcium wird hingegen vermindert ausgeschieden. Hydrochlorothiazid bewirkt eine geringe Hydrogencarbonatausscheidung, und die Chlorausscheidung überschreitet die Ausscheidung des Natriums. Unter der Behandlung mit Hydrochlorothiazid kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln. Hydrochlorothiazid wird wie andere organische Säuren aktiv im proximalen Tubulus sezerniert. Die diuretische Wirkung bleibt bei metabolischer Azidose oder metabolischer Alkalose erhalten. Als mögliche Mechanismen der antihypertensiven Wirkung von Hydrochlorothiazid werden ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Noradrenalin und Angiotensin II diskutiert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die durch Hydrochlorothiazid induzierte Elektrolyt- und Wasserausscheidung setzt nach 2 Stunden ein, erreicht ein Wirkungs-



maximum nach 3–6 Stunden und hält 6–12 Stunden an. Die antihypertensive Wirkung tritt erst nach 3–4 Tagen ein und kann bis zu einer Woche nach Therapieende anhalten.

Enalapril/Hydrochlorothiazid

Bislang liegen noch keine Studien vor, in denen die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität unter der Anwendung von Enalapril und Hydrochlorothiazid als Fixkombination ausgewertet worden wären. In epidemiologischen Untersuchungen hat sich gezeigt, dass die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität unter der Langzeitanwendung von Hydrochlorothiazid zurückgehen.

Die Kombination Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid wirkt sowohl blutdrucksenkend als auch diuretisch. In klinischen Studien war die blutdrucksenkende Wirkung von Enalapril und Hydrochlorothiazid synergistisch.

Die maximale Blutdrucksenkung wurde 2–6 h nach Gabe der Kombination erreicht, während die blutdrucksenkende Wirkung über 24 h lang anhält.

Enalapril kann die mit Hydrochlorothiazid in Zusammenhang stehenden Kaliumverluste mindern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Enalapril

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 in Gegenwart 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 Serumkumulationshalbwertszeit für Enalaprilat bei wiederholter oraler Gabe von Enalapril beträgt 11 h. Bei Personen mit normaler Nierenfunktion wurden Steady-State-Serumkonzentrationen 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 eine nennenswerte Metabolisierung von Enalapril.

Elimination

Enalaprilat wird vorwiegend renal ausgeschieden. Die Hauptbestandteile im Urin sind Enalaprilat (ca. 40 % einer Dosis) sowie unverändertes Enalapril (ca. 20 %).

Spezielle Patientengruppen

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist die Exposition gegenüber Enalapril und Enalaprilat 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 Enalaprilat ist die effektive Halbwertszeit von Enalaprilat bei diesem Grad der Niereninsuffizienz ebenso verlängert wie die Zeit bis zum Erreichen des Steady-States. (Siehe 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 post partum 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 die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalaprilat innerhalb von 24 Stunden betrugen im Durchschnitt 1,7 µg/L (Bereich 1,2 bis 2,3 µg/L); sie traten zu verschiedenen Zeitpunkten auf. 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 in der Muttermilch vier Stunden nach Einnahme 2 µg/L Enalapril und etwa neun Stunden nach Einnahme 0,75 µg/L Enalaprilat. Im Verlaufe 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); Enalapril-Mengen wurden nicht bestimmt.

Stillzeit

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

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

Hydrochlorothiazid

Bioverfügbarkeit

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

Biotransformation und Elimination

Bei gesunden Personen 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 die 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 di-

uretische Wirkdauer zwischen 10 und 12 h; die blutdrucksenkende Wirkung wird bis zu 24 h lang aufrechterhalten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid,
Lactose-Monohydrat,
vorverkleisterte Stärke,
Maisstärke,
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (pflanzlich).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister (Al/OPA-Al-PVC) zu 30, 50 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Wörlag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Strasse 7
D-71034 Böblingen
Tel.: + 49 (0) 7031 6204-0
Fax: + 49 (0) 7031 6204-31
E-Mail: info@woerlagpharma.com

8. Zulassungsnummer(n)

65455.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

20.07.2007

10. Stand der Information

02/2014

11. Verkaufsbegrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt