

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Enalapril comp. AbZ 10 mg/25 mg
Tabletten**

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 10 mg Enalaprilmaleat und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Gelbe, runde Tabletten mit abgeschrägten Kanten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie

Enalapril comp. AbZ 10 mg/25 mg ist indiziert bei Patienten, deren Blutdruck mit Enalapril allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Die Gabe der fixen Kombination *Enalapril comp. AbZ 10 mg/25 mg* wird erst nach vorangegangener individueller Dosiseinstellung (Dosistitration) mit den Einzelsubstanzen (d. h. Enalapril und Hydrochlorothiazid) empfohlen. Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Dosierung

Die übliche tägliche Dosierung beträgt bei Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung angezeigt ist:

1 Tablette *Enalapril comp. AbZ 10 mg/25 mg* (entsprechend 10 mg Enalaprilmaleat und 25 mg Hydrochlorothiazid) täglich.

Hinweis:

Da es bei der Umstellung von der Enalapril-Monotherapie auf die Kombination *Enalapril comp. AbZ 10 mg/25 mg* – insbesondere bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z. B. nach Erbrechen, Diarrhoe, Diuretikavorbehandlung), schwerer Herzinsuffizienz, schwerer oder renaler Hypertonie – zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen kann, sind diese Patienten etwa 8 Stunden zu überwachen.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) und älteren Patienten (älter als 65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche

Da die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Verabreichung von *Enalapril comp. AbZ 10 mg/25 mg* an Kinder nicht aus-

reichend belegt ist, wird die Behandlung von Kindern mit *Enalapril comp. AbZ 10 mg/25 mg* nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Die Einnahme von *Enalapril comp. AbZ 10 mg/25 mg* kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die angegebene Tagesmenge sollte mit reichlich Flüssigkeit morgens eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Enalapril comp. AbZ 10 mg/25 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder andere ACE-Hemmer, Thiazide und Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktion beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- anamnestisch bekanntem angioneurotischen Ödem (z. B. infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie) sowie hereditärem/idiopathischem angioneurotischen Ödem (siehe Abschnitt 4.4)
- schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance kleiner als 30 ml/min) und Dialyse (insbesondere mit High-flux-Membranen z. B. „AN 69“, siehe Abschnitt 4.4)
- Anurie
- schweren Leberfunktionsstörungen (Prä-koma/Koma hepaticum)
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
- die gleichzeitige Anwendung von Enalapril/Hydrochlorothiazid mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

In Zusammenhang mit Enalapril/Hydrochlorothiazid

Hypotonie und Störungen des Elektrolyt-/Flüssigkeitshaushalts

Bei komplikationsloser Hypertonie werden selten symptomatische Hypotonien beobachtet. Bei hypertensiven Patienten kommt es unter der Therapie mit Enalapril/Hydrochlorothiazid eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, etwa aufgrund einer Diuretika-Therapie, salzarter Diät, Durchfall oder Erbrechen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei diesen Patienten sollte in geeigneten Abständen eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte erfolgen. Besondere Aufmerksamkeit sollte auf Patienten mit ischämischer Herz- oder zerebrovaskulärer Erkrankung gerichtet werden, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder einem zerebralen Insult führen könnte. Bei hypertensiven Patienten mit Herzinsuffizienz mit begleitender oder ohne begleitende Niereninsuffizienz wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet.

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 kei-

ne Kontraindikation für weitere Dosen, die normalerweise problemlos gegeben werden können, sobald sich der Blutdruck nach einer Volumensubstitution normalisiert hat.

Nierenfunktionsstörungen

Enalapril/Hydrochlorothiazid sollte so lange nicht an Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min und > 30 ml/min) verabreicht werden, bis die Titration von Enalapril den Bedarf für die in dieser Formulierung enthaltene Dosis belegt hat (siehe Abschnitt 4.2).

Manche Hypertoniker ohne vorbestehende Nierenerkrankung zeigten unter der Kombination von Enalapril mit einem Diuretikum einen Anstieg von Harnstoff und Kreatinin im Blut. Falls es zu einem Anstieg kommt, sollte die Therapie mit Enalapril/Hydrochlorothiazid abgesetzt werden. In diesen Fällen ist an eine möglicherweise zugrundeliegende Nierenarterienstenose zu denken (siehe Abschnitt 4.4 *Enalapril – Renovaskuläre Hypertonie*).

Die Anwendung von Enalapril/Hydrochlorothiazid in Kombination mit Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Hyperkaliämie

Die Kombination von Enalapril mit einem niedrig dosierten Diuretikum kann eine mögliche Hyperkaliämie nicht ausschließen (siehe Abschnitt 4.4 *Enalapril – Hyperkaliämie*).

Lithium

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

In Zusammenhang mit Enalapril

Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

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

Nierenfunktionsstörungen

Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zugrundeliegenden Nierenerkrankungen, einschließlich Nierenarterienstenose, wurde über Nierenversagen im Zusammenhang mit der Anwendung von Enalapril berichtet. Bei rechtzeitiger Diagnose und entsprechender Behandlung ist ein Nierenversagen unter Enalapril-Therapie normalerweise reversibel (siehe Abschnitt 4.4 – *Enalapril/Hydrochlorothiazid – Nierenfunktionsstörungen; Hydrochlorothiazid – Nierenfunktionsstörungen*).

Renovaskuläre Hypertonie

Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere sind unter ACE-Hemmer-Behandlung 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.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird von einer Anwendung von Enalapril abgeraten.

Nierentransplantation

Hinsichtlich der Anwendung von Enalapril bei Patienten mit frischer Nierentransplantation bestehen keine Erfahrungen. Daher wird die Behandlung mit Enalapril nicht empfohlen.

Hämodialyse-Patienten

Die Anwendung von Enalapril ist bei dialysepflichtigen Patienten mit Nierenversagen nicht angezeigt.

Bei Anwendung von High-Flux-Membranen (z.B. „AN69®“) im Rahmen einer Dialyse und gleichzeitiger Behandlung mit einem ACE-Hemmer wurde über anaphylaktoide Reaktionen bei Patienten berichtet. Bei diesen Patienten ist daher entweder eine andere Dialysemembran oder ein Antihypertensivum einer anderen Substanzklasse in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.3).

Leberversagen

Selten wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Zusammenhang gebracht, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt und zu einer fulminanten hepatischen Nekrose und (manchmal) zum Tod führen kann. Der Mechanismus dieses Syndroms ist unklar. Patienten, die unter ACE-Hemmern einen Ikterus oder einen deutlichen Anstieg der Leberenzyme entwickeln, sollten den ACE-Hemmer absetzen und entsprechend medizinisch behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4 *Hydrochlorothiazid – Eingeschränkte Leberfunktion*).

Neutropenie/Agranulozytose

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

Hyperkaliämie

Ein Anstieg von Kalium im Serum wurde bei manchen Patienten unter ACE-Hemmer-

Behandlung einschließlich Enalapril beobachtet. Risikofaktoren für die Entstehung einer Hyperkaliämie sind: Niereninsuffizienz, Verschlechterung der Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre), Diabetes mellitus, hinzutretende Ereignisse, insbesondere Dehydratation, akute Herzdekompensation, metabolische Azidose und gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparaten oder kaliumhaltiger Salzsubstitution. Dies gilt auch für Patienten, die andere Arzneimittel, die zu einem Anstieg von Kalium im Serum führen können (z.B. Heparin), einnehmen. Die Anwendung von Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzsubstituten insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen kann zu einem signifikanten Anstieg von Kalium im Serum führen. Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende und manchmal tödliche Herzrhythmusstörungen verursachen. Ist die gleichzeitige Anwendung von Enalapril mit irgendeiner der o.g. Substanzen angezeigt, muss die Anwendung mit Vorsicht geschehen und das Kalium im Serum häufig geprüft werden (siehe Abschnitte 4.4 – *Enalapril/Hydrochlorothiazid – Hyperkaliämie; Hydrochlorothiazid – Metabolische und endokrine Effekte* und 4.5).

Diabetiker

Diabetische Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden und eine Therapie mit einem ACE-Hemmer beginnen, sollten aufgefordert werden, insbesondere im ersten Monat einer gemeinsamen Anwendung engmaschige Blutzuckerkontrollen durchzuführen (siehe Abschnitte 4.4 – *Hydrochlorothiazid – Metabolische und endokrine Effekte* und 4.5).

Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Enalapril, behandelt wurden, wurde über angioneurotische Ödeme des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Zunge, der Glottis und/oder des Kehlkopfs berichtet. Diese können jederzeit während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen sollte Enalapril sofort abgesetzt und eine geeignete Überwachung eingeleitet werden, um die vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung der Patienten zu gewährleisten.

Auch bei den Patienten, bei denen nur die Zunge, ohne Atemnot, angeschwollen ist, ist unter Umständen eine längere Beobachtung notwendig, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden möglicherweise nicht ausreichend ist.

Sehr selten wurde über lebensbedrohliche Zustände, bedingt durch Angioödem in Zusammenhang mit Kehlkopfödemen oder Zungenödemen, berichtet. Bei Patienten, bei denen die Zunge, die Glottis oder der Kehlkopf beteiligt sind, tritt wahrscheinlich eine Atemwegsobstruktion auf, insbesondere bei Patienten mit einer Operation im Bereich der Atemwege in der Vorgeschichte. Wenn die Zunge, die Glottis oder der Kehlkopf beteiligt sind und eine Atemwegsobstruktion wahrscheinlich ist, ist sofort eine angemessene Therapie einzuleiten, beispielsweise bestehend aus einer sofortigen

subkutanen Gabe einer Epinephrin-Lösung 1:1.000 (0,3 ml bis zu 0,5 ml) und/oder dem Freihalten der Luftwege.

Im Vergleich mit Patienten nicht-schwarzer Hautfarbe wurde bei Patienten schwarzer Hautfarbe, die ACE-Hemmer einnahmen, eine höhere Inzidenz von Angioödemem berichtet. Es scheint jedoch, dass Menschen schwarzer Hautfarbe generell ein erhöhtes Risiko für ein Angioödem haben.

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

Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte

Selten kam es bei Patienten, die während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte (z.B. Bienen-, Wespenstich) ACE-Hemmer erhielten, zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen (z.B. Blutdruckabfall, Atemnot, Erbrechen, allergische Hautreaktionen). Diese Reaktionen wurden vermieden, indem die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Desensibilisierung zeitweise unterbrochen wurde.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese

Selten kam es bei Patienten, die während einer Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Apherese mit Dextransulfat ACE-Hemmer erhielten, zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen wurden vermieden, indem die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese zeitweise unterbrochen wurde.

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

Enalapril blockiert die Bildung von Angiotensin II und vermindert dadurch bei Patienten, die sich einer größeren Operation unterziehen oder eine Anästhesie mit blutdrucksenkenden Substanzen erhalten, die Fähigkeit zur Kompensation über das Renin-Angiotensin-System. Sollte es aufgrund dieses Mechanismus zu einer Hypotonie kommen, kann sie durch Volumensubstitution korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

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

Ethnische Unterschiede

Wie andere Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms senkt Enalapril offenbar bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe den Blutdruck weniger stark als bei Patienten nicht-schwarzer Hautfarbe, weil vermutlich bei der schwarzen Bevölkerung mit Hypertonie häufig ein niedriger Renin-Spiegel vorliegt.

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).

In Zusammenhang mit Hydrochlorothiazid

Nierenfunktionsstörungen

Thiazide können bei der Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ungeeignete Diuretika darstellen und sind bei einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min oder weniger (d.h. mittelschwere oder schwere Niereninsuffizienz) unwirksam und daher kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 – *Enalapril/Hydrochlorothiazid* – *Nierenfunktionsstörungen*; *Enalapril* – *Nierenfunktionsstörungen*).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortschreitender Lebererkrankung sollten Thiazide mit Vorsicht angewendet werden, da geringfügige Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt ein hepatisches Koma auslösen können (siehe Abschnitt 4.4 – *Enalapril* – *Leberversagen*).

Metabolische und endokrine Effekte

Eine Thiazidtherapie kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Möglicherweise ist eine Dosierungsanpassung von Antidiabetika einschließlich Insulin erforderlich (siehe Abschnitt 4.4. – *Enalapril* – *Diabetiker*).

Mit der Thiaziddiuretika-Therapie kann ein Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridspiegel verbunden sein; bei einer Dosis von 12,5 mg Hydrochlorothiazid wurde jedoch nur von minimalen oder keinen Effekten berichtet. Darüber hinaus wurde in klinischen Studien mit 6 mg Hydrochlorothiazid von keinen klinisch signifikanten Effekten auf Glucose, Cholesterin, Triglyceride, Natrium, Magnesium oder Kalium berichtet.

Bei bestimmten Patienten kann unter Thiazidtherapie eine Hyperurikämie und/oder

Gicht ausgelöst werden. Dieser hyperurikämische Effekt scheint dosisabhängig zu sein und ist bei einer Dosis von 6 mg Hydrochlorothiazid klinisch nicht signifikant. Darüber hinaus kann Enalapril die Harnsäurespiegel im Urin erhöhen und dadurch den hyperurikämischen Effekt von Hydrochlorothiazid abschwächen.

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 Xerostomie, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit und 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 bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten mit gesteigerter Diurese, bei Patienten mit unzureichender oraler Elektrolytaufnahme und bei Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit Corticosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5).

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

Thiazide können die Calciausscheidung im Urin verringern und eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumcalciums verursachen, ohne dass eine bekannte Erkrankung des Calciumstoffwechsels vorliegt. Eine deutliche Hyperkalzämie kann ein Anzeichen für einen versteckten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor einer Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion abgesetzt werden.

Es wurde gezeigt, dass Thiazide die Magnesiumausscheidung im Urin erhöhen. Dies kann zu einer Hypomagnesiämie führen.

Dopingtest

Das in diesem Arzneimittel enthaltene Hydrochlorothiazid kann zu einem positiven Dopingtestergebnis führen.

Überempfindlichkeit

Bei Patienten unter Thiaziden mit oder ohne Allergien oder Bronchialasthma in der Anamnese können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Bei der Anwendung von Thiaziden wurde über eine Verstärkung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses berichtet.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kommt es möglicherweise zu einer stärkeren Blutdrucksenkung durch Enalapril/Hydrochlorothiazid als bei jüngeren Patienten. Deshalb sollte die Therapie älterer Patienten mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder

darüber wird eine Überwachung von Blutdruck und Nierenfunktion empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels wurde bei Kindern in kontrollierten Studien nicht nachgewiesen.

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Enalapril comp. AbZ 10 mg/25 mg* nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bezogen auf Enalapril/Hydrochlorothiazid

Andere Antihypertonika

Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel (z. B. beta-adrenerge Blocker, Methyl-dopa, Calciumkanalblocker) kann die hypotonen Wirkungen von Enalapril und Hydrochlorothiazid verstärken. Die gleichzeitige Anwendung mit Nitroglyzerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter absenken.

Lithium

Während einer gleichzeitigen Anwendung von Lithium und ACE-Hemmern wurde über reversible Anstiege der Lithiumkonzentrationen im Serum und der Lithiumtoxizität berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Thiaziddiuretika kann die Lithiumspiegel weiter steigern und das Risiko einer Lithiumtoxizität bei der Anwendung mit ACE-Hemmern erhöhen.

Die Anwendung von Enalapril/Hydrochlorothiazid zusammen mit Lithium wird nicht empfohlen; sollte die Kombination jedoch notwendig sein, sind sorgfältige Kontrollen der Lithiumspiegel im Serum durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4).

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Die chronische Anwendung von NSAR kann die antihypertone Wirkung eines ACE-Hemmers abschwächen oder die diuretischen, natriuretischen und antihypertonen Wirkungen von Diuretika vermindern.

NSAR (einschließlich von COX2-Hemmern) und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder ACE-Hemmer wirken hinsichtlich der Erhöhung von Kalium im Serum additiv und können zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Wirkungen sind in der Regel reversibel. Selten kann es zu akuter Niereninsuffizienz kommen, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (wie z.B. bei älteren oder dehydrierten Patienten einschließlich Patienten unter Diuretika-Therapie).

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

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate

an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1). Eine Doppelblockade (z.B. durch Hinzufügen eines ACE-Hemmers zu einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten) sollte auf gut begründete Einzelfälle beschränkt bleiben, bei denen die Nierenfunktion engmaschig überwacht wird.

Bezogen auf Enalapril

Kaliumsparende Diuretika und Kaliumsupplemente

ACE-Hemmer verringern den durch Diuretika ausgelösten Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumsupplemente oder kaliumhaltige Salzersatzpräparate können zu deutlichen Anstiegen von Kalium im Serum führen. Falls eine gleichzeitige Anwendung aufgrund einer gesicherten Hypokaliämie angezeigt ist, sollten diese Arzneimittel mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle von Kalium im Serum angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

Eine vorausgegangene Behandlung mit Diuretika in hohen Dosen kann zu Beginn der Therapie mit Enalapril zu einem Volumenmangel und damit zum Risiko einer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4). Die hypotone Wirkung lässt sich durch Absetzen des Diuretikums oder durch Vergrößern des Volumens oder der Salzaufnahme verringern.

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Anästhetika, trizyklischer Antidepressiva und Antipsychotika mit ACE-Hemmern kann zu einem weiteren Absinken des Blutdrucks führen (siehe Abschnitt 4.4).

Gold

Bei Patienten unter Therapie mit Goldinjektionen (zum Beispiel Natriumaurothiomalat) und gleichzeitiger ACE-Hemmer-Therapie, einschließlich Enalapril, wurde selten von nitritoiden Reaktionen (Symptome umfassen Hitzegefühl, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) berichtet.

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die antihypertonischen Wirkungen von ACE-Hemmern verringern.

Antidiabetika

Epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und antidiabetischen Arzneimitteln (Insulin, orale hypoglykämische Arzneimittel) die blutzuckersenkende Wirkung, mit der Gefahr einer Hypoglykämie, verstärken kann. Dieses Phänomen schien in den ersten Wochen einer kombinierten Behandlung und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wahrscheinlicher zu sein (siehe Abschnitt 4.8).

Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika, Betablocker

Enalapril kann zusammen mit Acetylsalicylsäure (in kardiologischen Dosen), Thrombolytika und Betablockern sicher verabreicht werden.

Bezogen auf Hydrochlorothiazid

Nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien
Thiazide können die Reaktion auf Tubocurarin verstärken.

Alkohol, Barbiturate oder opioidhaltige Analgetika

Es kann zu einer Verstärkung einer orthostatischen Hypotonie kommen.

Antidiabetika (orale Antidiabetika und Insulin)

Die Dosierung des Antidiabetikums muss erforderlichenfalls angepasst werden (siehe Abschnitt 4.8).

Cholestyramin und Colestipol-Harze

Die Resorption von Hydrochlorothiazid ist in Gegenwart von anionischen Austauschharzen vermindert. Einzeldosen von Cholestyramin oder Colestipol-Harzen binden an Hydrochlorothiazid und reduzieren dessen Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt um bis zu 85 bzw. 43 Prozent.

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

Erhöhtes Risiko von Torsade de pointes.

Kortikosteroide, ACTH

Verstärkte Elektrolytdepletion, insbesondere Hypokaliämie.

Kaliuretische Diuretika (z. B. Furosemid), Carboxolone oder Laxantienmissbrauch

Hydrochlorothiazid kann den Kalium- und/oder Magnesiumverlust verstärken.

Pressorische Amine (z. B. Noradrenalin)

Die Wirkung von pressorischen Aminen kann verringert werden.

Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Methotrexat)

Thiazide können die renale Ausscheidung von zytotoxischen Arzneimitteln vermindern und deren myelosuppressive Wirkungen verstärken.

Digitalisglykoside

Hypokaliämie kann das Herz gegenüber den toxischen Effekten von Digitalis sensibilisieren oder zu einer übertriebenen Antwort führen (z. B. erhöhte ventrikuläre Erregbarkeit).

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 er-

höhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3). 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 Abschnitt 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

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

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

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

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

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

Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass gelegentlich Schwindelgefühl oder Müdigkeit auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zu den Nebenwirkungen, die bezüglich Enalapril/Hydrochlorothiazid, Enalapril-Monotherapie oder Hydrochlorothiazid-Monotherapie entweder während klinischer Studien oder nach Markteinführung des Arzneimittels gemeldet wurden, gehören: Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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 Anämie)

Selten: Neutropenie, Abnahmen von Hämoglobin und Hämatokrit, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarkdepression, Leukozytopenie, Panzytopenie, Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankheiten

Endokrine Erkrankungen

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hypokaliämie, Anstieg von Cholesterin, Anstieg der Triglyceride, Hyperurikämie
Gelegentlich: Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypomagnesiämie, Gicht*
Selten: Blutzuckeranstieg
Sehr selten: Hyperkalzämie (siehe Abschnitt 4.4)

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression
Gelegentlich: Verwirrtheit, Schlaflosigkeit, Nervosität, verminderte Libido*

Selten: Verändertes Träumen, Schlafstörungen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerz, Synkope, Geschmacksveränderung

Gelegentlich: Somnolenz, Parästhesie, Vertigo

Selten: Parese (aufgrund von Hypokaliämie)

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Verschwommenes Sehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

Herzkrankungen

Sehr häufig: Schwindelgefühl

Häufig: Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie

Gelegentlich: Palpitationen, Myokardinfarkt oder apoplektischer Insult, vermutlich infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei hochgefährdeten Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie, Orthostasesyndrom

Gelegentlich: Hitzegefühl

Selten: Raynaud-Syndrom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Husten

Häufig: Dyspnoe

Gelegentlich: Rhinorrhoe, rauher Hals und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma

Selten: Pulmonale Infiltrate, Atemnot (einschließlich Pneumonitis und pulmonales Ödem), Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Diarrhoe, Abdominalschmerz

Gelegentlich: Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Anorexie, Magenreizung, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus, Flatulenz*

Selten: Stomatitis/apthöse Ulzeration, Glossitis

Sehr selten: Intestinales Angioödem

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Leberversagen, Lebernekrose (kann tödlich verlaufen), Hepatitis – entweder hepatozellulär oder cholestatisch, Ikterus, Cholezystitis (insbesondere bei Patienten mit bestehender Cholelithiasis)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Ausschlag (Exanthem), Überempfindlichkeit/angio-

neurotisches Ödem: es wurde über angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf berichtet (siehe Abschnitt 4.4)

Gelegentlich: Diaphoresis, Pruritus, Urtikaria, Alopezie

Selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Purpura, Erythematodes integumentalis, Pemphigus, Erythrodermia

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Muskelkrämpfe**

Gelegentlich: Arthralgie*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen, Proteinurie

Selten: Oligurie, interstitielle Nephritis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Impotenz

Selten: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Asthenie

Häufig: Brustkorbschmerz, Ermüdung

Gelegentlich: Unwohlsein, Fieber

Untersuchungen

Häufig: Hyperkaliämie, Anstieg von Serum-Kreatinin

Gelegentlich: Anstieg von Serum-Harnstoff, Hyponatriämie

Selten: Anstieg der Leberenzyme, Anstieg von Serum-Bilirubin

* Diese UAW sind nur für die 12,5- und 25-mg-Dosen von Hydrochlorothiazid relevant

** Die Häufigkeitseinstufung von Muskelkrämpfen als „häufig“ bezieht sich auf die 12,5- und 25-mg-Dosen von Hydrochlorothiazid, wohingegen die Häufigkeit des Ereignisses bei 6-mg-Dosen von Hydrochlorothiazid als „gelegentlich“ einzustufen ist.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Kombination

Zur Behandlung einer Überdosierung von Enalapril/Hydrochlorothiazid liegen keine spezifischen Informationen vor. Die Behandlung ist symptomatisch und supportiv. Die Therapie mit Enalapril/Hydrochlorothiazid sollte abgebrochen und der Patient sorgfältig überwacht werden. Erfolgte die Einnahme erst vor kurzem, werden induziertes Erbrechen, die Anwendung von Aktivkohle und die Anwendung eines Abführmittels empfohlen. Eine Dehydratation, Störungen des Elektrolythaushalts und Hypotonie sollten sachgemäß behandelt werden. Enalaprilat kann mit einer Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). In welchem Ausmaß Hydrochlorothiazid entfernt wird, ist nicht bekannt.

Im Zusammenhang mit Enalapril

Die wichtigsten Anzeichen einer Überdosierung, über die bis heute berichtet wurde, sind ein deutlicher Blutdruckabfall, der etwa 6 Stunden nach Einnahme der Tabletten zugleich mit der Blockade des Renin-Angiotensin-Systems einsetzt, und Stupor. Mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern verbundene Symptome können u.a. sein: Kreislaufchock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindelgefühl, Angst und Husten. Nach der Einnahme von 300 mg bzw. 440 mg Enalapril wurden Enalaprilat-Spiegel im Serum beobachtet, die 100- bzw. 200-mal höher als die normalerweise nach therapeutischen Dosen erreichten Spiegel lagen.

Die empfohlene Behandlung einer Überdosierung ist die intravenöse Gabe herkömmlicher Kochsalzlösung. Bei einer Hypotonie sollte der Patient in die Schocklage gebracht werden. Falls vorhanden, kann auch eine Behandlung mit einer Angiotensin-II-Infusion und/oder intravenös verabreichten Catecholaminen in Betracht gezogen werden. Erfolgte die Einnahme erst vor kurzem, sind Maßnahmen zur Elimination von Enalapril (z.B. Erbrechen, Magenspülung, Anwendung von Absorptionsmitteln und Natriumsulfat) zu unternehmen. Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem allgemeinen Kreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei therapieresistenter Bradykardie ist eine Schrittmachtherapie indiziert. Vitalzeichen, Serumelektrolytspiegel und Kreatinin-Konzentrationen sollten kontinuierlich überwacht werden.

Im Zusammenhang mit Hydrochlorothiazid

Die am häufigsten beobachteten Anzeichen und Symptome werden durch Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydratation aufgrund übermäßiger Diurese verursacht. Wenn zusätzlich Digitalis angewendet wurde, kann eine Hypokaliämie Herzrhythmusstörungen verstärken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Enalapril comp. AbZ 10 mg/25 mg hat sowohl eine antihypertensive als auch eine diuretische Wirkung.

Enalapril und Hydrochlorothiazid werden allein und kombiniert zur Bluthochdruckbehandlung eingesetzt. Die blutdrucksenkenden Wirkungen beider Komponenten sind in etwa additiv. Enalapril kann den mit Hydrochlorothiazid einhergehenden Kaliumverlust abschwächen.

Enalapril

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

Da ACE auch Bradykinin, ein vasodepressorisches Peptid, abbaut, resultiert aus der Hemmung von ACE eine erhöhte Aktivität zirkulierender und lokaler Kalikrein-Kinin-Systeme (und somit eine Aktivierung des Prostaglandin-Systems). Es ist möglich, dass dieser Mechanismus an der blutdrucksenkenden Wirkung der ACE-Hemmer beteiligt und für bestimmte Nebenwirkungen mitverantwortlich ist.

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

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

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

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

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril

Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht. Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

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

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

Hydrochlorothiazid

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

Als Mechanismen der antihypertensiven Wirkung von Hydrochlorothiazid werden ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine reduzierte

Ansprechbarkeit auf Norepinephrin und Angiotensin II diskutiert.

Die Elektrolyt- und Wasserausscheidung von Hydrochlorothiazid setzt nach 2 Stunden ein, erreicht ein Wirkungsmaximum nach 3–6 Stunden und hält 6–12 Stunden an.

Die antihypertensive Wirkung tritt erst nach 3–4 Tagen ein und kann bis zu einer Woche nach Therapieende anhalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Enalapril

Enalaprilmaleat ist ein Prodrug und wird in der Leber zur eigentlichen Substanz – Enalaprilat – aktiviert. Die Absorption von Enalaprilmaleat erfolgt zu etwa 50–70 % und wird durch gleichzeitig aufgenommene Nahrung nicht beeinflusst. Maximale Plasmakonzentrationen von Enalaprilat werden 3–4 Stunden nach oraler Aufnahme erreicht. Die Plasmaproteinbindung ist unter 50 %.

Enalaprilat wird überwiegend renal eliminiert. Die Akkumulationshalbwertszeit (= effektive Halbwertszeit) von Enalaprilat nach Mehrfachgabe von Enalaprilmaleat beträgt 11 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit von Enalaprilat beträgt 35 Stunden.

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

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

Stillzeit

Nach oraler Verabreichung von Einzeldosen zu 20 mg bei fünf Frauen 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 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); Enalapril-Mengen wurden nicht bestimmt.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe zu 60–80 % resorbiert. Plasmaspitzenkonzentrationen von Hydrochlorothiazid wur-

den 1,5–4 Stunden nach oraler Gabe von 12,5 mg Hydrochlorothiazid und 2–5 Stunden nach 25 mg Hydrochlorothiazid p.o. erreicht.

Hydrochlorothiazid wird zu 65 % an Plasmaproteine gebunden; das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5–1,1 l/kg.

Hydrochlorothiazid wird nahezu vollständig unverändert renal ausgeschieden (> 95 %), nach oraler Einzeldosis werden 50–70 % der Dosis in 24 Stunden ausgeschieden, bereits nach 60 Minuten erscheinen nachweisbare Mengen im Urin.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6–8 Stunden.

Bei Niereninsuffizienz treten eine Abnahme der Ausscheidung und eine Verlängerung der Halbwertszeit ein. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid zeigt eine enge Korrelation zur Kreatinin-Clearance.

Bei schwerer chronischer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam und, da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird, sogar schädlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogencarbonat; Lactose-Monohydrat; Calciumhydrogenphosphat, wasserfrei; Maisstärke; Talkum; Magnesiumstearat (Ph.Eur); Chinolingelb.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 30 Tabletten
 Packung mit 50 Tabletten
 Packung mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
 Graf-Arco-Str. 3
 89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

57197.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 06. April 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 15. März 2011

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma AbZ Pharma GmbH zur Bioverträglichkeit von Enalapril comp. AbZ 10 mg/25 mg Tabletten

Für *Enalapril comp. AbZ 10 mg/25 mg Tabletten* wurde im Jahr 1996/97 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 32 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von *Enalaprilat* nach Einmalgabe von 1 Tablette *Enalapril comp. AbZ 10 mg/25 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat:

	<i>Enalapril comp. AbZ 10 mg/25 mg Tabletten</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	39,1 ± 14,0	39,3 ± 12,7
t_{max} [h]	3,44 ± 0,49	3,38 ± 0,49
$AUC_{0-\infty}$ [h × ng/ml]	340,5 ± 80,6	329,5 ± 83,0

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW arithmetischer Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

Pharmakokinetische Parameter von *Hydrochlorothiazid* nach Einmalgabe von 1 Tablette *Enalapril comp. AbZ 10 mg/25 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat:

	<i>Enalapril comp. AbZ 10 mg/25 mg Tabletten</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	81,3 ± 31,7	89,6 ± 30,9
t_{max} [h]	2,48 ± 0,84	2,05 ± 0,76
$AUC_{0-\infty}$ [h × ng/ml]	575,5 ± 185,5	603,7 ± 213,5

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW arithmetischer Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 2

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Enalapril comp. AbZ 10 mg/25 mg Tabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat:
 Enalaprilat: 103,3 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten),
 Hydrochlorothiazid: 95,3 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten).
 Für Hydrochlorothiazid wurden die Urin-Exkretionsraten bestimmt. Dabei wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.
 Bioäquivalenz bewiesen (substituierbar gegen Referenzpräparat).

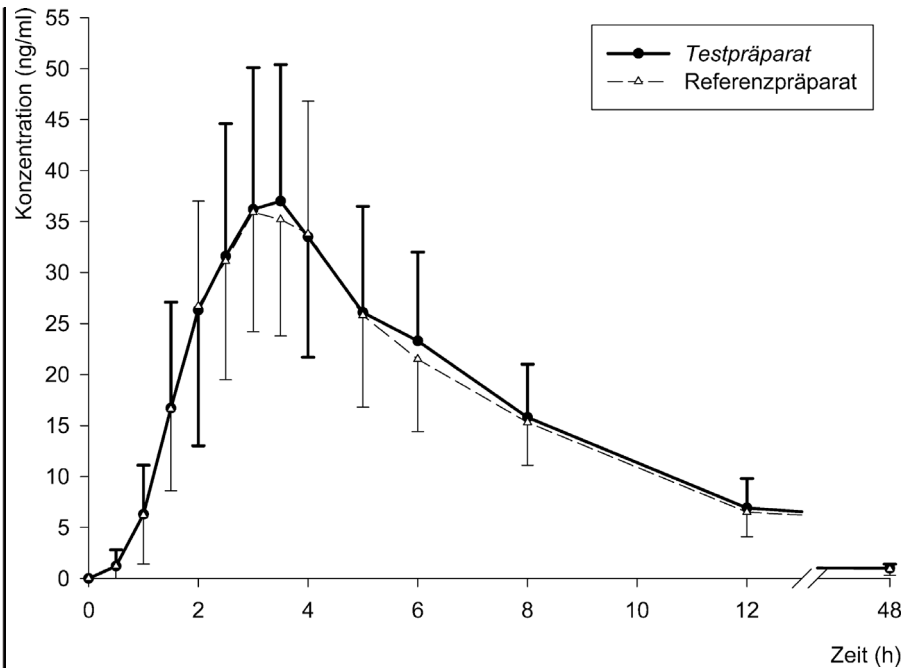


Abb. 1: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von *Enalaprilat* nach Einmalgabe von 1 Tablette *Enalapril comp. AbZ 10 mg/25 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat.

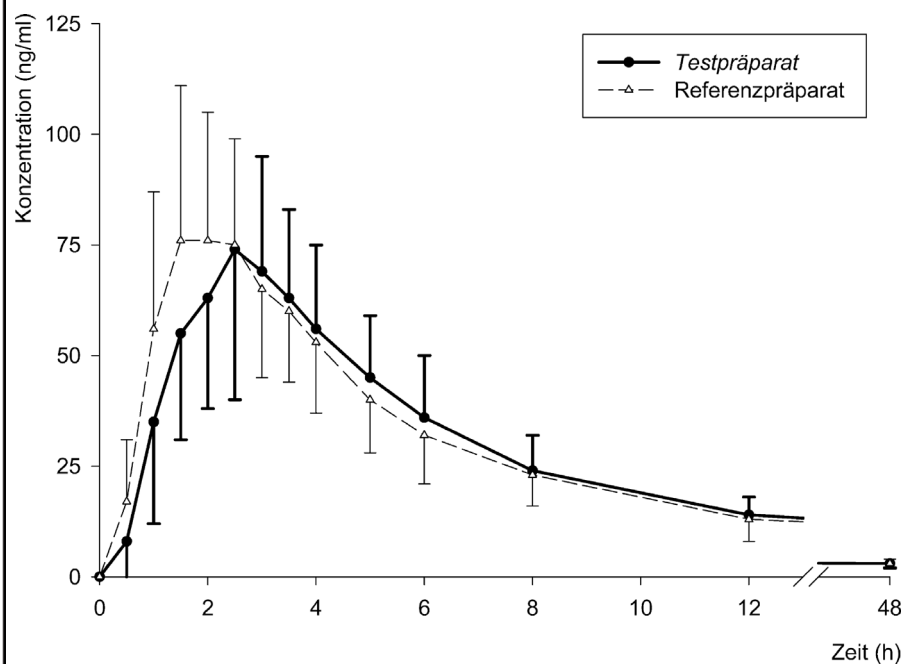


Abb. 2: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von *Hydrochlorothiazid* nach Einmalgabe von 1 Tablette *Enalapril comp. AbZ 10 mg/25 mg Tabletten* bzw. Referenzpräparat.