

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

**Enalagamma® HCT 10 mg/25 mg  
Tabletten**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG**

1 Tablette enthält 10 mg Enalaprilmaleat und  
25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil:

1 Tablette enthält 263,96 mg Lactose-Mono-  
hydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen  
Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

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

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Enalagamma® HCT 10 mg/25 mg Tabletten  
sind bei Patienten indiziert, deren Blutdruck  
mit Enalapril allein nicht ausreichend gesenkt  
werden kann.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Eine individuelle Dosistitration mit den Ein-  
zelsubstanzen ist zu empfehlen.

Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte  
Umstellung von der Monotherapie auf die  
fixe Kombination in Erwägung gezogen wer-  
den.

Dosierung

Die übliche Dosis ist 1-mal täglich 1 Tablette  
Enalagamma® HCT 10 mg/25 mg.

**Dosierung bei eingeschränkter Nieren-  
funktion**

Kreatinin-clearance = 30 ml/min:

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

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

Kreatinin-clearance < 30 ml/min:

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

**Anwendung bei älteren Patienten**

Die Dosiseinstellung ist besonders sorgfäl-  
tig vorzunehmen (Titration der Einzelkompo-  
nenten).

**Anwendung bei Kindern und Jugend-  
lichen (< 18 Jahre)**

Die Sicherheit und Unbedenklichkeit von  
Enalagamma® HCT 10 mg/25 mg Tabletten  
bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht  
untersucht.

Art der Anwendung

Die Einnahme von Enalagamma® HCT  
10 mg/25 mg Tabletten kann unabhängig  
von den Mahlzeiten erfolgen. Die angege-  
bene Tagesmenge sollte mit reichlich Flüs-  
sigkeit morgens eingenommen werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Enalapril-  
maleat oder andere ACE-Hemmer, gegen  
Hydrochlorothiazid oder andere Thiazide  
oder Sulfonamide (mögliche Kreuzreak-  
tion beachten) oder einen der in Ab-  
schnitt 6.1 genannten sonstigen Bestand-  
teile dieses Arzneimittels.
- anamnestisch bekanntes angioneuroti-  
sches Ödem (z. B. infolge einer früheren  
ACE-Hemmer-Therapie).
- hereditäres oder idiopathisches angio-  
neurotisches Ödem.
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreati-  
nin-clearance < 30 ml/min).
- schwere Leberinsuffizienz/hepatische  
Enzephalopathie.
- Die gleichzeitige Anwendung von Enala-  
gamma® HCT 10 mg/25 mg Tabletten  
mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist  
bei Patienten mit Diabetes mellitus  
oder eingeschränkter Nierenfunktion  
(GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert  
(siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- zweites und drittes Schwangerschafts-  
trimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Anurie.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-  
sichtsmaßnahmen für die Anwendung****Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid****Symptomatische Hypotonie und Störun-  
gen des Elektrolythaushalts**

Bei komplikationsloser Hypertonie werden  
selten symptomatische Hypotonien beob-  
achtet. Bei hypertonen Patienten kommt  
es unter der Therapie mit Enalapril eher zu  
einer symptomatischen Hypotonie, wenn  
ein Volumenmangel vorliegt, z. B. aufgrund  
einer Diuretika-Therapie, salzarter Diät, Dia-  
lyse, Durchfall oder Erbrechen (siehe Ab-  
schnitte 4.5 und 4.8). In angemessenen Ab-  
ständen sollte eine Bestimmung der Serum-  
elektrolyte bei diesen Patienten durchgeführt  
werden.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz – mit oder  
ohne einhergehender Niereninsuffizienz –  
wurden symptomatische Hypotonien beob-  
achtet. Insbesondere Patienten mit schwe-  
ren Graden der Herzinsuffizienz, die als Aus-  
druck des Schweregrades ihrer Erkrankung  
eine Therapie mit hoch dosierten Schleifen-  
diuretika, Hyponatriämie oder Nierenfunk-  
tionseinschränkungen aufweisen, können  
davon betroffen sein. Bei diesen Patienten  
ist die Behandlung unter ärztlicher Über-  
wachung einzuleiten und im weiteren Verlauf  
immer dann engmaschig zu überwachen,  
wenn die Dosis von Enalapril und/oder des  
Diuretikums neu eingestellt wird. Ähnlich ist  
auch bei Patienten mit ischämischer Herzer-  
krankung oder zerebrovaskulären Erkran-  
kungen vorzugehen, bei denen ein über-  
mäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokard-  
infarkt oder einem zerebralen Insult führen  
könnte.

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

**Nierenfunktionsstörungen**

Enalagamma® HCT 10 mg/25 mg Tabletten  
sollten Patienten mit Niereninsuffizienz (Krea-  
tinin-clearance < 80 ml/min und > 30 ml/  
min) nicht gegeben werden, bis die Dosis-  
titration mit Enalapril gezeigt hat, dass auf die  
entsprechende Kombination umgestellt wer-  
den kann. (siehe Abschnitt 4.2)

Bei manchen Hypertonikern ohne vorbe-  
stehende Nierenerkrankung kann es unter  
der Kombination von Enalapril mit einem  
Diuretikum zum Anstieg von Serum-Harn-  
stoff und -Kreatinin kommen. (siehe Ab-  
schnitt 4.4 Enalaprilmaleat, Nierenfunktions-  
störungen; Hydrochlorothiazid, Nierenfunk-  
tionsstörungen). Sollte dies eintreten, muss  
die Therapie mit Enalagamma® HCT 10 mg/  
25 mg Tabletten beendet werden. In diesen  
Fällen ist an eine möglicherweise zugrunde  
liegende Nierenarterienstenose zu denken  
(siehe Abschnitt 4.4 – Enalaprilmaleat, Re-  
novaskuläre Hypertonie).

**Hyperkaliämie**

Die Kombination eines ACE-Hemmers mit  
einem Thiazid-Diuretikum schließt das Auf-  
treten einer Hyperkaliämie nicht aus. Die  
Kaliumspiegel sollten regelmäßig überwacht  
werden. (siehe Abschnitt 4.4 Enalaprilma-  
leat, Hyperkaliämie).

**Lithium**

Unter der gleichzeitigen Anwendung von  
ACE-Hemmern und Lithium wurden reversi-  
ble 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  
10 mg/25 mg Tabletten mit Lithium wird des-  
halb nicht empfohlen; sollte diese Kombina-  
tion aber erforderlich sein, sind die Serum-  
lithiumkonzentrationen sorgfältig zu überwa-  
chen. (siehe Abschnitt 4.5).

**Schwangerschaft**

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte  
nicht während der Schwangerschaft begon-  
nen werden. Bei Patientinnen mit Schwan-  
gerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf  
eine alternative blutdrucksenkende Behand-  
lung mit geeignetem Sicherheitsprofil für  
Schwangere erfolgen, es sei denn, eine  
Fortführung der Behandlung mit ACE-Hem-  
mern ist zwingend erforderlich. Wird eine  
Schwangerschaft festgestellt, ist die Be-  
handlung mit ACE-Hemmern unverzüglich  
zu beenden und, wenn erforderlich, eine  
alternative Therapie zu beginnen (siehe Ab-  
schnitte 4.3 und 4.6).

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patis-  
ten mit der seltenen hereditären Galactose-  
Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-



Galactose-Malabsorption sollten Enalagamma® HCT 10 mg/25 mg Tabletten nicht einnehmen.

#### **Enalaprilmaleat**

##### **Aortenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie**

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

##### **Nierenfunktionsstörungen**

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

Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zugrunde liegenden Nierenerkrankungen, einschließlich Nierenarterienstenose, wurde über Nierenversagen im Zusammenhang mit der Anwendung von Enalapril berichtet. Bei rechtzeitiger Diagnose und entsprechender Therapie ist ein Nierenversagen unter Enalapril-Therapie normalerweise reversibel. (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4 – Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen; Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen).

##### **Renovaskuläre Hypertonie**

Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere sind unter ACE-Hemmer-Therapie besonders gefährdet, einen Blutdruckabfall oder eine Niereninsuffizienz zu entwickeln. Es kann zum Verlust der Nierenfunktion kommen, wobei oft nur leichte Veränderungen des Serum-Kreatinins bestehen. Bei diesen Patienten ist die Therapie unter engmaschiger ärztlicher Überwachung mit niedrigen Dosen, vorsichtiger Titration und unter Kontrolle der Nierenfunktion einzuleiten.

##### **Nierentransplantation**

Hinsichtlich der Behandlung mit Enalagamma® HCT 10 mg/25 mg Tabletten von Patienten mit frischer Nierentransplantation bestehen keine Erfahrungen. Daher wird die Behandlung für diese Patienten nicht empfohlen.

##### **Leberversagen**

Selten wurde unter ACE-Hemmer-Behandlung ein Syndrom beobachtet, das mit cholesterischem Ikterus oder Hepatitis beginnt und zu einer fulminanten hepatischen Nekrose und (manchmal) zum Tod führen kann. Der Pathomechanismus dieses Syndroms ist unklar. Patienten, die unter ACE-Hemmern einen Ikterus oder einen deutlichen Anstieg der Leberenzyme entwickeln, müssen den ACE-Hemmer absetzen und entsprechend behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4 – Hydrochlorothiazid, Lebererkrankungen).

##### **Neutropenie/Agranulozytose**

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

##### **Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem**

Angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden unter ACE-Hemmern einschließlich Enalaprilmaleat berichtet. Sie können zu jedem Zeitpunkt während der Therapie auftreten. In solchen Fällen sind Enalagamma® HCT 10 mg/25 mg Tabletten sofort abzusetzen. Der Patient ist sorgfältig zu überwachen, um eine vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung aus der Klinik sicherzustellen. Auch in jenen Fällen, in denen die Schwellung auf die Zunge begrenzt ist, ohne Atembeschwerden zu verursachen, sollten die Patienten gegebenenfalls länger beobachtet werden, da eine Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden unzureichend sein kann.

Sehr selten verliefen angioneurotische Ödeme mit Beteiligung des Kehlkopfes oder der Zunge letal. Bei Patienten, bei denen Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, besteht das Risiko einer Atemwegsobstruktion, insbesondere bei jenen Patienten mit einem operativen Eingriff an den Atemwegen in der Krankengeschichte. Sobald Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, so dass eine Atemwegsobstruktion droht, ist unverzüglich eine geeignete Therapie einzuleiten (z. B. subkutane Gabe von 0,3 ml – 0,5 ml Adrenalin [1:1.000 verdünnt]) und/oder sind Maßnahmen zur Sicherung der Durchgängigkeit der Atemwege zu treffen.

Im Vergleich mit Patienten nicht-schwarzer Hautfarbe wurde bei Patienten schwarzer Hautfarbe eine höhere Inzidenz von Angioödem unter ACE-Hemmern berichtet. Patienten mit schwarzer Hautfarbe scheinen jedoch generell ein erhöhtes Risiko von Angioödem aufzuweisen.

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

##### **Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte**

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

##### **Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese**

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

##### **Hämodialyse-Patienten**

Die Anwendung von Enalapril ist bei Patienten, die wegen Nierenversagen eine Dialyse benötigen, 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 berichtet. Bei diesen Patienten ist daher entweder eine andere Dialysemembran oder ein Antihypertensivum einer anderen Substanzklasse zu verwenden.

##### **Hypoglykämie (Diabetiker)**

Diabetiker, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollten bei Beginn einer ACE-Hemmer-Therapie angewiesen werden, auf Hypoglykämien zu achten, insbesondere im ersten Monat der kombinierten Therapie (siehe Abschnitt 4.4 – Hydrochlorothiazid, Metabolische und endokrine Effekte; siehe auch Abschnitt 4.5).

##### **Husten**

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

##### **Operative Eingriffe/Anästhesie**

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



pensation, 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).

#### **Lithium**

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

#### **Ethnische Unterschiede**

Wie bei anderen Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmern weist Enalapril offenbar bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe eine geringere blutdrucksenkende Wirkung auf, als bei Menschen mit anderer Hautfarbe, vermutlich weil bei der schwarzen Bevölkerung mit Hypertonie häufig ein niedriger Plasma-Renin-Spiegel vorliegt.

#### **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 daher 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.

#### **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, Nierenfunktions-

störungen; Enalaprilmaleat, Nierenfunktionsstörungen)

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

#### **Eingeschränkte Leberfunktion**

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

#### **Metabolische und endokrine Effekte**

Eine Thiazidtherapie kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Bei Diabetikern ist möglicherweise eine Dosisanpassung von Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Substanzen erforderlich. (siehe Abschnitt 4.4 – Enalaprilmaleat, Diabetiker) Ein latenter Diabetes mellitus kann während der Thiazidtherapie manifest werden.

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

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

#### **Störungen im Elektrolythaushalt**

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

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

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

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

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

Es hat sich gezeigt, dass Thiazide die Ausscheidung von Magnesium im Urin erhöhen. Dies kann zu einer Hypomagnesiämie führen.

#### **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**

Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Patienten mit oder ohne Allergien oder Bronchialasthma in der Anamnese auftreten. Eine mögliche Verstärkung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Thiaziden 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 10 mg/25 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 10 mg/25 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 m<sup>2</sup>) kontraindiziert und wird bei anderen Patientengruppen nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### **Enalaprilmaleat**

##### Kaliumsparende Diuretika oder Kaliumpräparate

ACE-Hemmer mildern den Kaliumverlust durch Diuretika. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serum-Kaliums führen. Wenn die gleichzeitige Anwendung aufgrund einer nachgewiesenen Hypokaliämie angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht und unter häufiger Überprüfung des Serum-Kaliums erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)  
Eine vorangegangene hoch dosierte Diuretika-Therapie kann zu Volumenmangel und damit zum Risiko einer Hypotonie bei Therapiebeginn mit Enalapril führen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Die hypotensive Wirkung kann durch Absetzen des Diuretikums, einem Ausgleich des Volumenmangels bzw. Gabe von Salz oder durch die Einleitung der Therapie mit Enalapril in niedriger Dosierung vermindert werden.

##### Andere Inhibitoren des Renin- Angiotensin-Aldosteron-Systems

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).

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

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

##### Gold

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

##### Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern abschwächen.

##### Antidiabetika

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

##### Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern.

##### Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und Beta-blocker

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

##### **Hydrochlorothiazid**

##### Nichtpolarisierende (Skelett)muskelrelaxantien

Thiazide können die Wirkung von Tubocurarin verstärken.

##### Alkohol, Barbiturate und narkotische Analgetika

Eine orthostatische Hypotonie kann verstärkt werden.

##### Blutzuckersenkende Mittel (orale Antidiabetika und Insulin)

Eine Dosisanpassung kann erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4).

##### Cholestyramin und Colestipol-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 Stunde vor oder 4–6 Stunden nach diesen Arzneimitteln einzunehmen.

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

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

##### Digitalisglykoside

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

##### Kortikosteroide, ACTH

Verstärkte Elektrolytverarmung, insbesondere Hypokaliämie.

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

Erhöhte Kalium- und/oder Magnesiumverluste.

##### Pressorische Amine (z. B. Epinephrin, Noradrenalin)

Wirkungsabschwächung von blutdrucksteigernden Aminen durch Hydrochlorothiazid.

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

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

##### Hypnotika, Narkotika, Anästhetika

Verstärkter Blutdruckabfall.

##### Allopurinol, Immunsuppressiva, systemische Kortikoide, Procainamid

Abnahme der Leukozytenzahl im Blut, Leukopenie.

##### Methyldopa

Einzelfälle von Hämolyse durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft:

##### Enalapril

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

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



rung 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 10 mg/25 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 10 mg/25 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 10 mg/25 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 10 mg/25 mg Tabletten während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Enalagamma® HCT 10 mg/ 25 mg Tabletten während der Stillzeit angewendet werden, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

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

Bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen ist zu beachten, dass gelegentlich Schwindel oder Schwächegefühl auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Individuell kann das Reaktionsvermögen soweit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit Enalagamma® HCT 10 mg/25 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: (1/1.000 bis 1/100)  
Selten: (1/10.000 bis 1/1.000)  
Sehr selten: (1/10.000)  
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

#### Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems:

Gelegentlich: Anämie (einschließlich aplastische und hämolytische Anämie)  
Selten: Neutropenie, Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarksdepression, Leukopenie, Panzytopenie, Lymphknotenschwellung, Autoimmunkrankheiten

#### Endokrine Erkrankungen:

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

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Hyperurikämie, Hypokaliämie, Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridspiegel.  
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: Verwirrheitszustände, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Parästhesien, Vertigo (Drehschwindel), verminderte Libido  
Selten: verändertes Träumen, Schlafstörungen, Unruhe, Parese (aufgrund einer Hypokaliämie).

#### Augenerkrankungen:

Sehr häufig: Verschwommenes Sehen  
Gelegentlich: Xanthopsie.

#### Erkrankungen des Ohrs und des Innenohrs:

Gelegentlich: Tinnitus

#### Herz- und der 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: pulmonale Infiltrate, Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie, Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Übelkeit  
Häufig: Diarrhö, Bauchschmerzen  
Gelegentlich: Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Magenschleimhautreizung, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus, Blähungen, Anorexie  
Selten: Stomatitis/apthöse Ulzerationen, Glossitis  
Sehr selten: intestinales Angioödem

#### Leber- und Gallenerkrankungen:

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

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Ausschlag (Exanthem), Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem: angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4)  
Gelegentlich: Diaphoresis, Pruritus, Urtikaria, Alopezie, Photosensibilisierung  
Selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Pemphigus, Erythrodermie, Purpura, kutaner Lupus erythematoses, anaphylaktische Reaktionen

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

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: Muskelkrampf  
Gelegentlich: Arthralgie  
Selten: Muskelspasmen.



Erkrankungen der Nieren und der 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: Schwäche

Häufig: Müdigkeit, Schmerzen im Brustkorb

Gelegentlich: Unwohlsein, Fieber

Untersuchungen:

Häufig: Hyperkaliämie, Anstieg von Serumkreatinin

Gelegentlich: Anstieg von Serumharnstoff, Hyponatriämie

Selten: Anstieg der Leberenzyme, Anstieg von Serumbilirubin

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 10 mg/25 mg Tabletten zur Verfügung. Die Therapie ist symptomatisch und unterstützend. Die Behandlung mit Enalagamma® HCT 10 mg/25 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, Elektrolyststörungen, 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

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

#### Enalaprilmaleat

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

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Enalaprilmaleat

#### Resorption

Enalapril wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert, wobei die maximale Enalaprilkonzentration im Serum innerhalb einer Stunde erreicht wird. Anhand der Wiederfindung im Urin ist das Ausmaß der Resorption von Enalapril nach oraler Gabe von Enalapril in Tablettenform ca. 60 %. Die Resorption von oral zugeführtem Enalapril wird von der 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 Akkumulationshalbwertszeit 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 primär renal ausgeschieden. Im Urin hauptsächlich wiedergefunden werden 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 Enalapril ist die effektive Halbwertszeit von Enalaprilat bei diesem Grad der Niereninsuffizienz ebenso verlängert wie die Zeit bis zum Erreichen des Steady-States (siehe Abschnitt 4.2). Enalaprilat lässt sich durch Hämodialyse aus dem systemischen Kreislauf entfernen. Die Dialyse-Clearance beträgt 62 ml/min.

#### Stillzeit

Nach oraler Verabreichung von Einzeldosen zu 20 mg bei fünf Frauen 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.

### 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.

#### Biotransformation

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

#### Eliminationshalbwertszeit

Bei normaler Nierenfunktion beträgt die Eliminationshalbwertszeit 2,5 h. Die maximalen Plasmaspiegel ( $T_{max}$ ) werden in der Regel nach 2–5 h erreicht. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist 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 diuretische Wirkdauer zwischen 10 und 12 h; die blutdrucksenkende Wirkung wird bis zu 24 h lang aufrechterhalten.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke (Mais), Maisstärke, Natriumhydrogencarbonat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)  
Farbstoff: Eisen (III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Bisher sind keine Inkompatibilitäten bekannt.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit  
30, 50, 100 Tabletten  
Klinikpackung (gebündelt) mit  
500 (5 × 100) Tabletten  
Musterpackung mit 20 Tabletten  
Bündelpackungen mit 100 (2 × 50) 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 Str. 7  
71034 Böblingen  
Tel.: 07031/6204-0  
Fax: 07031/6204-31  
E-Mail: [info@woerlagpharma.com](mailto:info@woerlagpharma.com)

Mitvertrieb  
AAA-Pharma GmbH  
Calwer Str. 7  
71034 Böblingen  
Telefon: 0800/ 00 04 433  
Fax: 0800/ 00 04 434  
E-Mail: [info@aaa-pharma.de](mailto:info@aaa-pharma.de)

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

56005.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
10.05.2004  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
10.05.2011



**10. STAND DER INFORMATION**

08/2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt