



**Datum:** 19.05.2014  
**Kontakt:** Veronika Iro  
**Abteilung:** REGA  
**Tel. / Fax:** +43 (0) 505 55 – 36247  
**E-Mail:** pv-implemetation@ages.at  
**Unser Zeichen:** 16c-140516-00030-A-PHV  
**Ihr Zeichen:**

**Betreff: Enalapril und Hydrochlorothiazid – hältige Arzneispezialitäten –  
Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD –  
PSUR Worksharing Projektes**

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: DK/H/PSUR/0036/002) und der bereits erfolgten Anpassung der Originator-SmPC, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Enalapril und Hydrochlorothiazid - hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.



## Fachinformation

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamid-Derivate (mögliche Kreuzreaktion mit Thiaziden).
- Angioödem in der Anamnese im Zusammenhang mit der Einnahme eines ACE-Hemmers.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Häodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie.
- Anurie.
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min).
- Schwere Leberfunktionsstörung (Praecoma/Coma hepaticum).
- 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- <Produkt> darf bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nicht gleichzeitig mit Aliskiren eingenommen werden.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid

##### Hypotonie und Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushalts

Bei Patienten mit Hypertonie ohne Komplikationen wird symptomatische Hypotonie selten beobachtet. Bei hypertonen Patienten kommt es während der Therapie mit <Produkt> eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z. B. aufgrund einer Diuretika-Therapie, salzarter Diät, Durchfall oder Erbrechen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei solchen Patienten sind in geeigneten Abständen regelmäßig Serum-Elektrolyte zu bestimmen. Mit besonderer Aufmerksamkeit ist bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulären Erkrankungen vorzugehen, da bei diesen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder einem zerebralen Zwischenfall führen könnte. Bei Hypertonikern mit Herzinsuffizienz (mit oder ohne einhergehende Niereninsuffizienz) wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet.

Bei Auftreten einer Hypotonie ist der Patient flach hinzulegen und gegebenenfalls eine intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung zu verabreichen. Ein vorübergehender Blutdruckabfall stellt für die weitere Behandlung keine Gegenanzeige dar. Die Therapie kann normalerweise problemlos fortgesetzt werden, sobald der Blutdruck nach Volumenauffüllung angestiegen ist.

##### Nierenfunktionsstörung

<Produkt> Tabletten dürfen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $< 80$  ml/min und  $> 30$  ml/min) solange nicht verabreicht werden, bis die Titration der Dosierung von Enalapril den Bedarf jener Dosis zeigt, die im vorliegenden Kombinationspräparat enthalten ist (siehe Abschnitt 4.2).

Bei manchen Hypertonikern ohne offensichtlich vorbestehender Nierenerkrankung kam es zu einem Anstieg von Serum-Harnstoff und -Kreatinin, wenn Enalapril gleichzeitig mit einem Diuretikum gegeben wurde (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Enalaprilmaleat, Nierenfunktionsstörungen; Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen in Abschnitt 4.4). In diesen Fällen ist die Therapie mit <Produkt> abzusetzen. In diesen Situationen besteht die Möglichkeit einer zugrundeliegenden Nierenarterienstenose (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Enalaprilmaleat, Renovaskuläre Hypertonie in Abschnitt 4.4).

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

Über Hypotonie, Synkope, Schlaganfall, Hyperkaliämie und Veränderungen der Nierenfunktion (einschließlich akuten Nierenversagens) wurde bei prädisponierten Patienten berichtet, insbesondere wenn Arzneimittel mit Wirkung auf dieses System von den Patienten kombiniert eingenommen wurden (siehe Abschnitt 4.5). Eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems durch Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird daher nicht empfohlen.

Zur dualen Blockade des RAAS wird eine gleichzeitige Gabe von <Produkt> und Aliskiren nicht empfohlen. Die Kombination mit Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### Hyperkaliämie

Unter der Kombination von Enalapril und einem niedrig dosierten Diuretikum kann ein mögliches Auftreten einer Hyperkaliämie nicht ausgeschlossen werden (siehe Enalaprilmaleat; Hyperkaliämie im Abschnitt 4.4).

#### Lithium

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

#### <Lactose

<Produkt> enthält x mg Lactose-Monohydrat pro Tablette.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.><sup>1</sup>

#### **Enalaprilmaleat**

#### Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

Wie alle Vasodilatoren sind ACE-Hemmer bei Patienten mit einer linksventrikulären Klappenobstruktion und Ausflussbehinderung mit besonderer Vorsicht anzuwenden. Bei Kreislaufschock und hämodynamisch signifikanter Ausflussbehinderung ist die Anwendung zu vermeiden.

#### Nierenfunktionsstörung

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 Therapie ist ein Nierenversagen aufgrund einer Behandlung mit Enalapril normalerweise reversibel (siehe Abschnitt 4.2 und Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen; Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen im Abschnitt 4.4).

#### Renovaskuläre Hypertonie

Bei Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere besteht unter ACE-Hemmer-Therapie ein erhöhtes Risiko für Blutdruckabfall oder Niereninsuffizienz. 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 und Kontrolle der Nierenfunktion einzuleiten.

#### Nierentransplantation

Es gibt keine Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit frischer Nierentransplantation mit Enalapril. Daher wird die Behandlung mit Enalapril nicht empfohlen.

#### Hämodialyse-Patienten

Die Anwendung von Enalapril ist bei Patienten, die eine Dialyse aufgrund eines Nierenversagens benötigen, nicht indiziert. Bei Anwendung von High-Flux-Membranen (z.B. AN 69®) 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.

#### Leberversagen

Selten wurde während einer Behandlung mit ACE-Hemmern ein Syndrom beobachtet, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt und bis zur fulminanten hepatischen Nekrose (manchmal mit letalem Ausgang) fortschreitet. 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 Hydrochlorothiazid, Lebererkrankungen im Abschnitt 4.4).

#### Neutropenie/Agranulozytose

Während einer Therapie mit ACE-Hemmern wurde über Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne besondere Risikofaktoren tritt selten eine Neutropenie auf. Enalapril ist bei Patienten mit Kollagenosen mit Gefäßbeteiligung, einer Behandlung mit Immunsuppressiva, Allopurinol, Procainamid oder bei Vorliegen mehrerer dieser Risikofaktoren mit äußerster Vorsicht anzuwenden, insbesondere bei vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Bei manchen dieser Patienten traten schwere Infektionen auf, die in einigen Fällen auch nicht auf intensive Antibiotika-Therapie ansprachen. Wird Enalapril von solchen Patienten eingenommen, ist eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl angeraten und die Patienten sind anzuweisen, ihren Arzt über jegliches Anzeichen einer Infektion zu informieren

#### Hyperkaliämie

Während einer Therapie mit ACE-Hemmern, einschließlich Enalapril, wurde bei manchen Patienten ein Anstieg der Konzentration von Serum-Kalium beobachtet. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind: Niereninsuffizienz, Verschlechterung der Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre), Diabetes mellitus, interkurrente Ereignisse, insbesondere Dehydratation, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose und eine gleichzeitige Therapie mit kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triameteren oder Amilorid), Kaliumpräparaten oder kaliumhaltiger Salzsubstitution sowie gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg der Werte von Serum-Kalium führen können (z. B. Heparin). Die Anwendung von Kaliumsupplementen, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzsubstituten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, kann zu einer signifikanten Erhöhung von Kalium im Serum führen. Hyperkaliämie kann schwere, manchmal tödliche Arrhythmien verursachen. Ist die gleichzeitige Anwendung von Enalapril mit einer der genannten Substanzen angezeigt, sollten diese vorsichtig und unter häufiger Kontrolle der Serum-Kalium-Werte verwendet werden (siehe Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Hyperkaliämie; Hydrochlorothiazid, Metabolische und endokrine Wirkungen im Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

#### Diabetiker

Diabetische Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden und eine ACE-Hemmer-Therapie beginnen, müssen darauf hingewiesen werden, genauestens auf Anzeichen einer Hypoglykämie zu achten, insbesondere während des ersten Monats der gleichzeitigen Anwendung (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Hydrochlorothiazid, Metabolische und endokrine Wirkungen im Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

#### Überempfindlichkeit/Angioödem

Über Angioödem mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurde bei Patienten unter einer Behandlung mit ACE-Hemmern, einschließlich Enalaprilmaleat, berichtet. Dies kann zu jedem Zeitpunkt der Therapie auftreten. In solchen Fällen ist <Produkt> sofort abzusetzen und der Patient sorgfältig zu überwachen, um eine vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung aus der Klinik sicherzustellen. Selbst in Fällen, bei denen die Schwellung nur auf die Zunge begrenzt ist (ohne Atembeschwerden), kann ein längerer Beobachtungszeitraum erforderlich sein, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden nicht ausreichend sein kann.

Sehr selten wurde über Todesfälle als Folge von Angioödem berichtet, die mit Kehlkopf- und Zungenödem assoziiert waren. Bei Patienten, bei denen Zunge, Glottis oder Larynx beteiligt sind, insbesondere solche nach Operationen in den Atemwegen, ist eine Atemwegsobstruktion wahrscheinlich. Sobald Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sodass eine Atemwegsobstruktion droht, ist unverzüglich eine geeignete Therapie einzuleiten, wie subkutane Gabe einer Adrenalin-Lösung 1:1000 (0,3 ml–0,5 ml) und/oder Maßnahmen zur Sicherung der Durchgängigkeit der Atemwege.

Im Vergleich zu Patienten mit weißer Hautfarbe wurde bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe eine höhere Inzidenz von Angioödem unter ACE-Hemmern berichtet. Jedoch scheinen Patienten mit schwarzer Hautfarbe allgemein ein höheres Risiko für Angioödem zu haben.

Patienten mit anamnestisch bekanntem, nicht durch einen ACE-Hemmer ausgelöstem, Angioödem können ein erhöhtes Risiko für ein Angioödem haben, wenn sie einen ACE-Hemmer erhalten (siehe auch Abschnitt 4.3).

#### Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte

Selten kam es während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers zu lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen. Diese Reaktionen konnten durch eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit dem ACE-Hemmer vor jeder Desensibilisierung vermieden werden.

#### Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese

Selten kam es bei Patienten, die einen ACE-Hemmer einnahmen, während einer Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Apherese mit Dextransulfat zu lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen. Diese Reaktionen konnten durch eine vorübergehende Unterbrechung der ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese vermieden werden.

#### Husten

In Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Typischerweise ist der Husten unproduktiv, persistierend und klingt nach Absetzen der Therapie ab. Bei der Differentialdiagnose des Hustens ist ein durch ACE-Hemmer induzierter Husten in Erwägung zu ziehen.

#### Operation/Anästhesie

Enalapril hemmt die Bildung von Angiotensin II und beeinträchtigt damit bei Patienten, die einer umfassenderen Operation unterzogen werden oder eine Narkose mit Substanzen, die den Blutdruck senken, erhalten, die Fähigkeit zur Kompensation über das Renin-Angiotensin-System. Eine Hypotonie, die aufgrund dieses Mechanismus auftritt, kann durch Volumensubstitution korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft soll eine Therapie mit ACE-Hemmern nicht begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die

ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, soll die Behandlung mit einem ACE-Hemmern sofort abgesetzt werden und, falls erforderlich, mit einer alternativen Therapie begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

#### Ethnische Unterschiede

Wie andere ACE-Hemmer auch, senkt Enalapril offenbar bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe den Blutdruck weniger stark als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe, vermutlich deshalb, weil bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe und Hypertonie die Prävalenz niedriger Plasma-Renin-Spiegel höher ist.

#### Hydrochlorothiazid

##### Nierenfunktionsstörung

Thiazide können für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion als Diuretika ungeeignet sein und sie sind bei einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min oder darunter (d.h. bei mäßiggradiger bis schwerer Niereninsuffizienz) unwirksam (siehe Abschnitt 4.2 und Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen; Enalaprilmaleat, Nierenfunktionsstörungen im Abschnitt 4.4).

##### Lebererkrankungen

Thiazide sind bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progredienten Lebererkrankungen mit besonderer Vorsicht anzuwenden, da hier bereits geringfügige Änderungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts ein Leberkoma auslösen können (siehe Enalaprilmaleat, Leberversagen im Abschnitt 4.4).

##### Metabolische und endokrine Wirkungen

Thiazidtherapie kann die *Glucosetoleranz* beeinträchtigen. Eine Dosisanpassung von Antidiabetika inklusive Insulin kann erforderlich werden (siehe Enalaprilmaleat, Diabetiker im Abschnitt 4.4).

Erhöhungen von *Cholesterin- und Triglyceridspiegel* können mit einer Thiazid-Diuretika Therapie in Zusammenhang gebracht werden, wobei bei der Dosis von 12,5 mg (an Hydrochlorothiazid), die in Co-Rentec enthalten ist, nur von minimalen oder keinen Auswirkungen berichtet wurde. Zusätzlich wurde in klinischen Studien mit 6 mg Hydrochlorothiazid über keine klinisch relevanten Wirkungen auf Glucose, Cholesterin, Triglyceride, Natrium, Magnesium oder Kalium berichtet.

Eine Therapie mit Thiaziden ist bei bestimmten Patienten mit der Entwicklung von *Hyperurikämie und/oder Gicht* assoziiert. Aber Enalapril kann die Ausscheidung von Harnsäure im Urin steigern und so die hyperurikämische Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Obwohl für <Produkt> keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vorliegen, sind, wie bei allen Patienten unter Diuretikatherapie, die Serum-Elektrolyte in geeigneten Abständen zu bestimmen.

Thiazide (einschließlich Hydrochlorothiazid) können Störungen des Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalts (*Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose*) bedingen. Warnsignale einer Störung des Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalts sind Xerostomie, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Ruhelosigkeit, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie und gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen.

Obwohl sich während einer Behandlung mit Thiazid-Diuretika eine Hypokaliämie entwickeln kann, kann die gleichzeitige Gabe von Enalapril die *diuretikainduzierte Hypokaliämie* vermindern. Das Risiko für eine Hypokaliämie ist erhöht bei Patienten mit Leberzirrhose, Patienten, die eine beschleunigte Diurese durchmachen, Patienten mit unzureichender oraler Aufnahme von Elektrolyten sowie Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Bei heißem Wetter kann es bei Patienten mit Ödemen zu einer *Hyponatriämie* kommen. Der *Chloridmangel* ist normalerweise nur leicht und bedarf keiner Behandlung.

Es kann unter Thiaziden zu einer Verminderung der Kalziumausscheidung im Urin kommen, wodurch eine intermittierende und leichte *Erhöhung des Serum-Kalziums* bedingt werden kann, ohne dass Störungen des Kalzium-Metabolismus vorhanden sind. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann auch ein Hinweis auf einen verdeckten Hyperparathyreoidismus sein. Vor Durchführung eines Tests zur Nebenschilddrüsenfunktion sind Thiazide abzusetzen.

Es zeigte sich, dass Thiazide die Ausscheidung von Magnesium im Urin erhöhen, wodurch es zu *Hypomagnesiämie* kommen kann.

#### Anti-Doping-Test

Das in diesem Arzneimittel enthaltene Hydrochlorothiazid kann ein positives Analyseergebnis in einem Anti-Doping-Test ergeben.

#### Überempfindlichkeit

Bei Patienten, die Thiazide erhalten, können sowohl mit als auch ohne anamnestisch bekannte Allergien oder Asthma bronchiale Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Während der Gabe von Thiaziden wurde über eine Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes berichtet.

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

*Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.*

#### **Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid**

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

Eine duale Blockade (z.B. durch Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren) sollte auf individuell definierte Fälle begrenzt werden; dabei ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion, der Elektrolyte und des Blutdrucks erforderlich. Einige Studien zeigten, dass bei Patienten mit diagnostizierter atherosklerotischer Erkrankung, Herzinsuffizienz oder Diabetes mellitus mit organischen Schäden, eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems im Vergleich zur Anwendung eines einzelnen auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirkenden Arzneimittels mit einem häufigeren Auftreten von Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und Veränderungen der Nierenfunktion (einschließlich akuten Nierenversagens) einhergeht. Die gleichzeitige Gabe von <Produkt> mit Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit Einschränkungen der Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert und wird bei anderen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4).

##### Andere Antihypertensiva

Die gleichzeitige Gabe von Enalapril und Hydrochlorothiazid mit diesen Arzneimitteln, kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärken. Die gleichzeitige Gabe von Nitroglyzerin und anderen Nitraten oder Vasodilatoren kann eine weitere Blutdrucksenkung bewirken.

##### **Lithium**

Während der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und Lithium wurde über reversible Anstiege der Lithium-Konzentrationen im Serum und toxische Wirkungen berichtet. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika kann die Lithium-Konzentrationen im Serum und damit das Risiko für eine Lithium-Toxizität durch ACE-Hemmer erhöhen.

Die Anwendung von <Produkt> mit Lithium wird daher nicht empfohlen, aber wenn diese Kombination als notwendig erachtet wird, ist eine sorgfältige Überwachung der Lithium-Konzentrationen im Serum erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

#### Nicht-steroidale antiinflammatorisch wirksame Arzneimittel (NSAIDs)

Chronische Einnahme von NSAIDs kann die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern reduzieren oder die diuretische, natriuretische und antihypertensive Wirkung von Diuretika vermindern.

Die gleichzeitige Gabe von NSAIDs (einschließlich COX-2 Hemmer) und ACE-Hemmern (oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten) bewirkt einen additiven Effekt im Bezug auf einen Anstieg von Serum-Kalium und kann damit zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Effekte sind normalerweise reversibel. Selten kann es jedoch zu akutem Nierenversagen kommen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (wie ältere Patienten oder Patienten mit Volumenmangel einschließlich jener unter einer Therapie mit einem Diuretikum). Daher ist diese Kombination nur mit Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu verabreichen.

#### Enalaprilmaleat

##### Kaliumsparende Diuretika oder Kaliumpräparate

ACE-Hemmer schwächen den Kaliumverlust durch Diuretika ab. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serum-Kaliums führen. Ist die gleichzeitige Anwendung dieser Präparate aufgrund einer nachgewiesenen Hypokaliämie angezeigt, sind diese mit Vorsicht und unter häufiger Überprüfung des Serum-Kaliums anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

##### Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

Eine vorangegangene Diuretika-Therapie mit hohen Dosen kann zu Volumenmangel und damit zu einem Risiko für Hypotonie bei Einleitung der Behandlung mit Enalapril führen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Dieser hypotensive Effekt kann durch Absetzen des Diuretikums, einem Ausgleich des Volumenmangels oder Aufnahme von Kochsalz vermindert werden.

##### Trizyklische Antidepressiva/Neuroleptika/Anästhetika

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

##### 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 für eine Hypoglykämie besteht. Diese Fälle treten offenbar vor allem in den ersten Wochen der Kombinationsbehandlung auf sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. (siehe Abschnitt 4.8).

##### Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern.

##### Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und Betablocker

Enalapril kann gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (in kardiologischen Dosierungen), Thrombolytika und Betablockern problemlos angewendet werden.

#### Kombinationstherapie eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten

Es wurde in der Literatur berichtet, dass bei Patienten mit diagnostizierter atherosklerotischer Erkrankung, Herzinsuffizienz oder Diabetes mellitus mit organischen Schäden, die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers und eines Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten im Vergleich zur Anwendung eines einzelnen auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron- System wirkenden Arzneimittels mit einem häufigeren Auftreten von Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und einer Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich akuten Nierenversagens) einhergeht.

Eine duale Blockade (z.B. durch Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten) sollte auf individuell definierte Fälle begrenzt werden; dabei ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion, des Serum-Kaliumspiegels und des Blutdruckes erforderlich.

#### Gold

Über nitritoide Reaktionen (deren Symptome beinhalten plötzliche Hitzewallungen im Gesicht, Übelkeit, Erbrechen und Blutdruckabfall) wurde selten bei Patienten berichtet, die gleichzeitig eine Therapie mit injizierbarem Gold (Natrium-Aurothiomalat) und eine ACE-Hemmer-Therapie, einschließlich Enalapril, erhielten.

#### **Hydrochlorothiazid**

##### Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

Thiazide können das Ansprechen auf Tubocurarin erhöhen.

##### Alkohol, Barbiturate oder Opioid-Analgetika

Eine Potenzierung einer orthostatischen Hypotonie kann auftreten.

##### Antidiabetika (Orale Substanzen und Insulin)

Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.8).

##### Colestyramin und Colestipol-Harze

Die Resorption von Hydrochlorothiazid ist in Gegenwart anionischer Austauschharze vermindert. Einzeldosen von Colestyramin oder Colestipol-Harzen binden Hydrochlorothiazid und vermindern dessen Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt um bis zu 85 % bzw. 43 %.

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

Erhöhtes Risiko für Torsades de pointes.

##### Digitalisglykoside

Eine Hypokaliämie kann zu einem empfindlicheren oder übersteigerten Ansprechen des Herzens auf die toxischen Wirkungen von Digitalis führen (z.B. erhöhte ventrikuläre Erregbarkeit).

##### Corticosteroide, ACTH

Gesteigerter Elektrolytverlust, insbesondere Hypokaliämie.

##### Kaliuretische Diuretika (z.B. Furosemid), Carbenoxolon oder Laxantienabusus

Hydrochlorothiazid kann einen Kalium- und/oder Magnesiumverlust erhöhen.

##### Katecholamine (z.B. Noradrenalin)

Die Wirkung von Katecholaminen kann vermindert sein.

Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Methotrexat)

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

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

##### **Schwangerschaft**

Enalapril

Die Behandlung mit ACE-Hemmern während des ersten Trimenons der Schwangerschaft wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Epidemiologische Daten bezüglich des Risikos für eine Teratogenität nach ACE-Hemmer-Exposition während des 1. Trimenons der Schwangerschaft waren nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden.

Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf eine alternative blutdrucksenkende Therapie umgestellt werden, für die ein etabliertes Sicherheitsprofil während der Schwangerschaft nachgewiesen ist. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, soll die Behandlung mit ACE-Hemmer sofort abgesetzt werden und, falls erforderlich, mit einer alternativen Therapie begonnen werden.

Es ist bekannt, dass eine ACE-Hemmer-Exposition während des 2. und 3. Trimenons fetotoxische Effekte beim Menschen (Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligohydramnion, verlangsamte Ossifikation der Schädelknochen) auslösen und beim Neugeborenen toxisch (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) wirken kann (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer ACE-Hemmer-Exposition gekommen sein, werden Ultraschalluntersuchungen zur Kontrolle der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Neugeborene, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sind hinsichtlich einer Hypotonie engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es gibt nur begrenzte Erfahrung mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, vor allem während des ersten Trimenons. Die Aussagekraft von Tierstudien ist nicht ausreichend. Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Ausgehend vom pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann dessen Anwendung während des zweiten und dritten Trimenons den Blutfluss zwischen Fetus und Plazenta beeinträchtigen und am Fetus oder Neugeborenen Auswirkungen wie Ikterus, Störungen des Elektrolythaushaltes und Thrombozytopenien verursachen.

Hydrochlorothiazid soll nicht bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie angewendet werden, da ein Risiko für verringertes Plasmavolumen und plazentare Minderperfusion ohne einen Nutzen für den Verlauf der Erkrankung besteht.

Hydrochlorothiazid soll bei schwangeren Frauen mit essentieller Hypertonie nicht angewendet werden, außer in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung in Frage kommt.

##### **Stillzeit**

Enalapril

Begrenzte pharmakokinetische Daten zeigen äußerst geringe Konzentrationen in der Muttermilch (siehe Abschnitt 5.2).

Obwohl diese Konzentrationen klinisch unbedeutend erscheinen, wird die Anwendung von <Produkt> während des Stillens von Frühgeborenen und während der ersten Wochen nach der Geburt nicht empfohlen, da ein hypothetisches Risiko für kardiovaskuläre und renale Nebenwirkungen besteht und es keine ausreichenden klinischen Erfahrungen gibt.

<Im Falle älterer Säuglinge, kann die Anwendung von <Produkt> bei einer stillenden Frau in Erwägung gezogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter unbedingt erforderlich ist und das Kind in Hinblick auf etwaige Nebenwirkungen beobachtet wird.><sup>2</sup>

#### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid tritt in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Hochdosierte Thiazide, die eine starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von <Produkt> während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn <Produkt> während der Stillzeit angewendet wird, ist die Dosis so gering wie möglich zu halten.

#### **Fertilität**

Bisher gibt es keine Daten zur Auswirkung von <Produkt> auf die Fertilität beim Menschen. (Bei Ratten zeigte <Produkt> keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit.)

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

<Produkt> hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es ist zu beachten, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können (siehe Abschnitt 4.8). Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, nach einer Dosiserhöhung sowie im Zusammenwirken mit Alkohol und hängt von der Empfindlichkeit des einzelnen Patienten ab.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Über folgende Nebenwirkungen wurde mit <Produkt>, oder den Einzelsubstanzen (Enalapril oder Hydrochlorothiazid) in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet:

Folgende Begriffe werden verwendet, um die Häufigkeit zu erfassen:

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

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

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

#### Endokrine Erkrankungen:

Nicht bekannt:	Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormon Sekretion (SIADH)
----------------	---



<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</u>	
Häufig:	Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Anstieg der Werte von Cholesterin und Triglyzeriden, Hyperurikämie
Gelegentlich:	Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypomagnesiämie, Gicht**, Hyponatriämie
Selten:	Anstieg der Blutglucose
Sehr selten:	Hyperkalzämie (siehe Abschnitt 4.4)
<u>Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen:</u>	
Häufig:	Kopfschmerzen, Depression, Geschmacksstörungen, Synkope
Gelegentlich:	Verwirrheitszustände, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Parästhesien, Vertigo, Libidoverlust**
Selten:	verändertes Träumen, Schlafstörungen, Parese (aufgrund von Hypokaliämie)
<u>Augenerkrankungen:</u>	
Sehr häufig:	verschwommenes Sehen
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:</u>	
Gelegentlich:	Tinnitus
<u>Herzerkrankungen:</u>	
Sehr häufig:	Schwindel
Häufig:	Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie
Gelegentlich:	Palpitationen, Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärer Insult* (vermutlich infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei Hochrisiko-Patienten (siehe Abschnitt 4.4))
<u>Gefäßerkrankungen:</u>	
Häufig:	Hypotonie, orthostatische Hypotonie
Gelegentlich:	Flush
Selten:	Raynaud-Syndrom
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</u>	
Sehr häufig:	trockener Reizhusten
Häufig:	Dyspnoe
Gelegentlich:	Rhinorrhö, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma
Selten:	Lungeninfiltrate, Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem), Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie



<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</u>	
Sehr häufig:	Übelkeit
Häufig:	Diarrhö, Bauchschmerzen
Gelegentlich:	Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Appetitlosigkeit, Reizmagen, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus, Flatulenz**
Selten:	Stomatitis/aphthöse Ulzerationen, Glossitis
Sehr selten:	intestinales Angioödem
<u>Leber- und Gallenerkrankungen:</u>	
Selten:	Anstieg der Leberenzyme, Anstieg von Serum-Bilirubin, Leberversagen, hepatische Nekrose (auch letal), Hepatitis (hepatozellulär oder cholestatisch), Gelbsucht, Cholezystitis (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Cholelithiasis)
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</u>	
Häufig:	Ausschlag (Exanthem), Überempfindlichkeit/Angioödem: Über Angioödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Gelegentlich:	Diaphoresse, Pruritus, Urtikaria, Alopezie
Selten:	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Purpura, kutaner Lupus erythematodes, Erythrodermie, Pemphigus
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:</u>	
Häufig:	Muskelkrämpfe***
Gelegentlich:	Arthralgie**
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>	
Häufig:	Anstieg von Serum-Kreatinin
Gelegentlich:	Anstieg von Serum-Harnstoff, Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen, Proteinurie
Selten:	Oligurie, interstitielle Nephritis
<u>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:</u>	
Gelegentlich:	Impotenz
Selten:	Gynäkomastie
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</u>	
Sehr häufig:	Asthenie
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Müdigkeit
Gelegentlich:	Unwohlsein, Fieber

*\* Die Häufigkeit war in klinischen Studien mit jener von Placebo bzw. der aktiven Kontrollgruppe vergleichbar.*  
*\*\* Beobachtet nur bei Hydrochlorothiazid-Dosen von 12,5 mg und 25 mg.*  
*\*\*\* Häufig traten Muskelkrämpfe nur bei Hydrochlorothiazid-Dosen von 12,5 mg und 25 mg auf, gelegentlich bei Hydrochlorothiazid-Dosen von 6 mg.*

Es wurde über einen Symptomenkomplex berichtet, der mit einigen oder allen der folgenden Symptome einhergehen kann:

Fieber, Serositis, Vaskulitis, Myalgie/Myositis, Arthralgie/Arthritis, positive ANA-Titer, erhöhte BSG, Eosinophilie und Leukozytose.

Hautausschlag, Photosensibilität oder andere dermatologische Manifestationen können auftreten.

#### 4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Information zur Behandlung einer Überdosierung mit <Produkt>. Die Therapie erfolgt symptomorientiert und unterstützend. Die Behandlung mit <Produkt> ist abzubrechen und der Patient engmaschig zu überwachen. Als Maßnahmen werden vorgeschlagen: induziertes Erbrechen, Verabreichung von Aktivkohle und Laxantien bei erst kurz zurückliegender Einnahme und Korrektur einer Dehydratation, Elektrolytentgleisung und Hypotonie mittels Standardmaßnahmen.

##### *Enalaprilmaleat*

Die wesentlichsten, bisher bekannten Symptome einer Überdosierung sind ausgeprägte Hypotonie, die etwa 6 Stunden nach der Tabletteneinnahme beginnt und mit einer gleichzeitigen Blockade des Renin-Angiotensin-Systems assoziiert ist, und Stupor. Im Zusammenhang mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern können als weitere Symptome Kreislaufversagen, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angstgefühl und Husten auftreten. Im Vergleich zu therapeutischen Dosen wurden nach Einnahme von 300 bzw. 440 mg Enalaprilmaleat 100- bzw. 200-mal höhere Serum-Enalaprilspiegel gemessen.

Die empfohlene Therapie einer Überdosierung ist die Infusion physiologischer Kochsalzlösung. Im Fall eines Blutdruckabfalls ist der Patient in Schocklagerung zu bringen. Falls verfügbar, kann auch eine Therapie mit einer Angiotensin II-Infusion und/oder einer intravenösen Katecholamin-Infusion in Betracht gezogen werden. Wurden die Tabletten erst kurz zuvor eingenommen, sind Maßnahmen zur Elimination von Enalaprilmaleat zu treffen (z. B. Erbrechen, Magenspülung, Anwendung von Adsorbentien und Natriumsulfat).

Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem Körperkreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei therapierefraktärer Bradykardie ist ein Schrittmacher indiziert. Die Vitalparameter, Elektrolyt- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum sind kontinuierlich zu überwachen.

##### *Hydrochlorothiazid*

Die am häufigsten beobachteten subjektiven und objektiven Symptome sind bedingt durch Elektrolytverluste (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydratation infolge exzessiver Diurese. Wurde gleichzeitig auch Digitalis eingenommen, können Herzrhythmusstörungen durch die Hypokaliämie verstärkt werden.

- 1 Nur anführen wenn zutreffend
- 2 Nur anführen wenn keine Kontraindikation für Stillzeit vorhanden ist.

Oben angeführte Textabschnitte stellen eine Mindestanforderung dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.