Co-Enalapril 1A Pharma-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 20 mg Enalaprilmaleat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid (HCT)
Sonstiger Bestandteil: 89,6 mg Lactose-Monohydrat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Weiße, ovale, biconvexe Snap-tap Tablette mit einseitiger Bruchrille und auf der anderen Seite mit dem Aufdruck 'E H'.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie, die mit einem ACE-Hemmer als Monotherapie nicht ausreichend behandelt werden kann.
Die fixe Dosiskombination in Co-Enalapril 1A Pharma ist nicht für eine Initialtherapie geeignet. Co-Enalapril 1A Pharma soll die Kombination aus 20 mg Enalaprilmaleat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid bei Patienten, die auf die Einzelsubstanzen im gleichen Dosisverhältnis stabil eingestellt wurden, ersetzen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosis von Co-Enalapril 1A Pharma sollte primär anhand des Ansprechens auf die Enalaprilmaleat-Komponente ermittelt werden. Eine individuelle Dosistitration für beide Wirkstoffe wird empfohlen. Die fixe Dosiskombination sollte die Monotherapie mit den beiden Einzelsubstanzen ersetzen.
Co-Enalapril 1A Pharma kann unabhängig von den Mahlzeiten mit Flüssigkeit eingenommen werden.
Zum Einnehmen.

Essentielle Hypertonie

Die empfohlene Dosierung beträgt eine Tablette als tägliche Einmaldosis.

Vorbehandlung mit Diuretika

Insbesondere bei Patienten mit Flüssigkeits- und/oder Salzmangel infolge Diuretikavorbehandlung kann es nach der Initialdosis von Co-Enalapril 1A Pharma zu einer symptomatischen Hypotonie kommen. Daher soll die Diuretikatherapie 2 – 3 Tage vor Beginn einer Behandlung mit Co-Enalapril 1A Pharma abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Thiaziddiuretika sind nicht die geeigneten Diuretika für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und sind bei einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min oder darunter (z.B. mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung) nicht wirksam (siehe auch Abschnitt 4.3). Die Dosis von Enalapril sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, deren Kreatinin- Clearance größer/gleich 30 ml/min. beträgt, titriert werden, bevor auf Co-Enalapril 1A Pharma umgestellt wird. Schleifendiuretika werden bei diesen Patienten gegenüber Thiaziddiuretika bevorzugt. Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid sollten so niedrig wie möglich dosiert werden (siehe Abschnitt 4.4). Während der Behandlung mit Co-Enalapril 1A Pharma ist die Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen ist nicht untersucht worden. Eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird daher nicht empfohlen.

Anwendung bei älteren Patienten

Die Wirksamkeit und Sicherheit der gleichzeitigen Einnahme von Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid erwies sich in klinischen Studien gleich gut bei älteren Patienten wie bei jüngeren Patienten. Im Falle einer physiologischen Nierenfunktionseinschränkung beträgt die empfohlene Anfangsdosis 1mal täglich ½ Tablette.

4.3 Gegenanzeigen

Co-Enalapril 1A Pharma darf nicht angewendet werden:

- 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.
- Hämodynamisch relevante Aorten-oder Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie.
- Anurie
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≤30 ml/min).
- Schwere Leberfunktionsstörung (Praecoma/Coma hepaticum).
- bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus, da diese nicht auf Arzneimittel, die auf das Renin-Angiotensin-Systems hemmend wirken, ansprechen.
- Die gleichzeitige Anwendung von Co-Enalapril 1A Pharma mit Arzneimitteln die Aliskiren enthalten ist bei Patienten mit Diabetes mellitus und eingeschränkter Nierenfunktion (GFR<60 ml/min/1,73 m^2) kontra-

indiziert. (Siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)
– im 2. und 3. Trimester der Schwangerschaft (siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.6)
– in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Enalapril und Hydrochlorothiazid

Hypotonie und Störung des Flüssigkeits-/Elektrolytgleichgewichts

Bei Patienten mit Hypertonie ohne Komplikationen wird symptomatische Hypotonie selten beobachtet. Bei hypertonen Patienten kommt es während der Therapie mit Co-Enalapril 1A Pharma eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z. B. aufgrund einer Diuretika-Therapie, salzarmer 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 symptomatische Hypotonie beobachtet. Dies tritt mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz, die durch den Gebrauch höherer Dosen von Schleifendiuretika gekennzeichnet ist, bei Hyponatriämie oder bei Nierenfunktionsstörungen auf. Bei diesen Patienten muss die Therapie unter ärztlicher Überwachung, vorzugsweise unter stationären Bedingungen begonnen werden, und die Patienten müssen bei jeder Dosierungsänderung von Enalapril oder/und des Diuretikums eng überwacht werden.

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.

Nierenfunktionsstörungen

Co-Enalapril 1A Pharma darf 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). Die regelmäßige Überprüfung der Nierenfunktion unter der Therapie mit Co-Enalapril 1A Pharma ist wünschenswert.

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 Enalaprilmaleat, Nierenfunktionsstörungen; Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen in Abschnitt 4.4). In diesen Fällen ist die Therapie mit Co-Enalapril 1A Pharma abzusetzen. In diesen Situationen besteht die Möglichkeit einer zugrundeliegenden Nierenarterienstenose (siehe Enalaprilmaleat, Renovaskuläre Hypertonie in Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

Hyperkaliämie

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

Lithium

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

Enalapril

Aorten- oder Mitralklappenstenose/Hypertrophe Kardiomyopathie

Wie alle Vasodilatatoren 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.

Primärer Hyperaldosteronismus

Die Anwendung von Co-Enalapril 1A Pharma ist nicht angezeigt, da Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus nicht auf Arzneimittel, die auf das Renin-Angiotensin-Systems hemmend wirken, ansprechen.

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.

Hämodialysepatienten

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), Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzsubstitution sowie gleichzeitiger 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

Diabetikern, 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/Angioneurotisches Ödem

Über Angioödeme 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 Co-Enalapril 1A Pharma

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 Angioödemen 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 Adrenalinlösung 1:1000 (0,3 - 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 Angioödemen unter ACE-Hemmern berichtet. Jedoch scheinen Patienten mit schwarzer Hautfarbe allgemein ein höheres Risiko für Angioödeme zu haben.
Patienten mit anamnestisch bekanntem angioneurotischem Ödem, welches nicht auf ACE- Hemmer zurückzuführen war, können ein erhöhtes Angioödem-Risiko besitzen, wenn sie ACE-Hemmer erhalten (siehe auch Abschnitt 4.3).

Anaphylaktische Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte

Selten kam es während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen 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 jedoch 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.

Wechselwirkungen

Es wird grundsätzlich nicht empfohlen, dieses Arzneimittel in Kombination mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumsalzen oder Estramustin anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

Hydrochlorothiazid

Niereninsuffizienz

Thiazide können für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion als Diuretika ungeeignet sein und sind bei einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min oder darunter (d.h. bei mäßiggradiger bis schwerer Niereninsuffizienz) unwirksam (siehe Abschnitt 4.2 und Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Enalaprilmaleat- Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen; Enalaprilmaleat, Nierenfunktionsstörungen im Abschnitt 4.4). Bei älteren Patienten muss der Wert der Kreatinin-Clearance für Alter, Körpergewicht und Geschlecht adjustiert werden.
Hypovolämie aufgrund eines Diuretika-induzierten Flüssigkeits- und Natriumverlustes zu Beginn der Behandlung führt zu einer Verminderung der glomerulären Filtration. Infolgedessen können Harnstoff und Kreatinin im Blut ansteigen.
Diese vorübergehende Beeinträchtigung der Nierenfunktion hat bei Patienten mit normaler Nierenfunkti-

on keine Konsequenzen, kann aber bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung diese verstärken.
Bei Patienten mit Nierenerkrankungen können Thiazide eine Azotämie auslösen. Eine Kumulation der Wirkungen des Arzneimittels kann sich bei Patienten mit Niereninsuffizienz entwickeln. Entwickelt sich eine progressive Nierenfunktionsstörung, die durch eine Erhöhung des Nicht-Protein-Stickstoffes gekennzeichnet ist, ist eine sorgfältige erneute Bewertung der Therapie erforderlich, wobei ein Absetzen der Diuretika-Therapie in Erwägung gezogen werden sollte (siehe Abschnitt 4.3).

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). In diesem Fall muss die Behandlung mit dem Diuretikum sofort beendet werden.
Co-Enalapril 1A Pharma wird im Allgemeinen nicht in Kombination mit Sultoprid empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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-Enalapril 1A Pharma 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, Triglyzeride, 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 Co-Enalapril 1A Pharma 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.

Natrium

Der Natriumspiegel muss vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen danach kontrolliert werden. Jede Diuretika-Behandlung kann eine Hyponatriämie mit potenziell schwerwiegenden Folgen verursachen. Da das Absinken des Natriumspiegels zunächst keine Symptome verursacht, sind regelmäßige Kontrollen unerlässlich. Sie müssen bei Risikopatienten, z.B. älteren Patienten sowie Patienten in schlechtem Ernährungszustand oder mit Leberzirrhose, besonders häufig durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Kalium

Gravierende Risiken in Zusammenhang mit den Thiazid- und verwandten Diuretika sind Kaliumverlust und Hypokaliämie. Bei bestimmten Risikogruppen muss dafür gesorgt werden, dass es nicht zu einer Hypokaliämie (<3,5 mmol/l) kommt; dies gilt z.B. für ältere und/oder schlecht ernährte Patienten, insbesondere wenn sie eine Kombinationstherapie erhalten, sowie für Zirrhose-Patienten mit Ödemen und Aszites, Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Patienten mit Herzinsuffizienz. Bei all diesen Patienten erhöht die Hypokaliämie die Kardiotoxizität der Digitalisglykoside und das Risiko von Herzrhythmusstörungen.
Bei Patienten mit – kongenitalem oder Substanz-induziertem – langen QT-Intervall verstärkt die Hypokaliämie das Risiko für schwere Herzrhythmusstörungen, insbesondere für die potenziell tödlichen Torsades de pointes. Besonders gefährdet sind Patienten mit Bradykardie.

Die Kaliumspiegel müssen von der ersten Behandlungswoche an regelmäßig kontrolliert werden.

Calcium

Thiazide können die Calciumausscheidung im Harn reduzieren und eine zeitweilige und leichte Erhöhung des Serum-Calciums verursachen, wenn keine Störungen im Calcium- Metabolismus vorliegen. Eine deutliche Hyperkalzämie kann ein Anzeichen für einen latenten Hyperparathyreoidismus sein. Die Verabreichung von Thiaziden sollte unterbrochen werden, bevor Funktionstests der Nebenschilddrüse durchgeführt werden.

Magnesium

Es hat sich herausgestellt, dass Thiazide zu einer erhöhten Magnesiumausscheidung über den Urin führen, wodurch ein Magnesiummangel entstehen kann.

Überempfindlichkeit

Bei Patienten, die Thiazide erhalten, können sowohl mit als auch ohne anamnetisch bekannte Allergie oder Bronchialasthma Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Über die Möglichkeit einer Verschlechterung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes wurde während des Gebrauchs von Thiaziden berichtet.

Akute Myopie und akutes Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid gehört zu den Sulfonamiden und kann eine idiosynkratische Reaktion verursachen, die zu akuter vorrübergehender Myopie und akutem Engwinkelglaukom führen kann. Zu den Symptomen gehören akutes Einsetzen verminderter Sehschärfe und/oder Augenschmerzen, welche typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Verlust der Sehkraft führen. Als Erstmaßnahme ist Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abzusetzen. Eine schnelle medizinische oder operative Behandlung sollte bei unkontrolliertem Augeninnendruck in Betracht gezogen werden. Eine Sulfonamid- oder Penicillin-Allergie kann ein Risikofaktor für die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms sein.

Dopingkontrollen

Dieses Arzneimittel enthält einen Wirkstoff, der zu einem positiven Ergebnis beim Antidoping-Test führen kann.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit bei hypertonen Kindern und Jugendlichen vor, insbesondere für die Kombination Enalapril und Hydrochlorothiazid.

Lactosewarnhinweis

Co-Enalapril 1A Pharma enthält 89,6 mg Lactose-Monohydrat. Bei Patienten mit angeborener Galaktose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel, Glucose- und Galaktose- Malabsorption sollte dieses Arzneimittel nicht angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Enalapril und Hydrochlorothiazid

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 Vasodilatatoren 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 Co-Enalapril 1A Pharma 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), einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer

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.

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

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin- Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE- Hemmern, Angiotensin-II-

Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ergebnissen wir Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Iodhältige Röntgenkontrastmittel

Unter der Therapie mit Enalapril und Hydrochlorothiazid besteht ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen bei hohen Dosen iodhaltiger Kontrastmittel.

Enalapril

Kaliumsparende Diuretika und Kaliumergänzungsmittel

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.

Andere Antihypertensiva

Wird Co-Enalapril 1A Pharma gleichzeitig mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln (z.B. Beta-Rezeptorenblocker, Methyldopa, Calciumkanalblocker) angewendet, ist mit additiven Wirkungen zu rechnen. Des Weiteren kann die gleichzeitige Anwendung mit Nitroglyzerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatatoren zu einer weiteren Senkung des Blutdruckes führen.

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Narkotika

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).

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.

Cyclosporin

Anstieg des Hyperkaliämie-Risikos mit ACE-Hemmern.

Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und Beta-Rezeptorenblocker

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

Hydrochlorothiazid

Alkohol, Barbiturate und Narkoanalgetika

Eine Potenzierung der orthostatischen Hypotonie kann auftreten.

Antidiabetika (Orale Substanzen und Insulin)

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

Amphotericin B (parenteral), Carbenoxolon, Kortikosteroide, Corticotropin (ACTH) oder stimulierende Laxanzien
Hydrochlorothiazid kann zu einer Verstärkung der Störungen im Elektrolythaushalt, insbesondere zu Hypokaliämie führen.
Blutzuckersenkende Mittel (orale Mittel und Insulin)
Eine Anpassung der Dosis kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).
Calciumsalze und Vitamin D
Bei gleichzeitiger Gabe mit Thiaziddiuretika kann aufgrund verminderter Ausscheidung eine Erhöhung der Serum-Calciumspiegel auftreten.
Digitalisglykoside
Eine Hypokaliämie kann zu einem empfindlicheren oder übersteigerten Ansprechen des Herzens auf die toxischen Wirkungen von Digitalis führen (z.B. erhöhte ventrikuläre Erregbarkeit).
Colestyramin und Colestipol-Harze
Die Resorption von Hydrochlorothiazid ist in Gegenwart anionischer Austauscherharze vermindert. Einzeldosen von Colestyramin oder Colestipol-Harzen binden Hydrochlorothiazid und vermindern dessen Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt um bis zu 85% bzw. 43%.
Blutdrucksteigernde Amine (z.B. Epinephrin)
Bei gleichzeitiger Gabe mit Hydrochlorothiazid kommt es möglicherweise zu einer reduzierten Reaktion auf Vasopressoren, aber nicht in einem solchen Ausmaß, welches deren Gebrauch von vornherein ausschließen würde.
Prostaglandinsynthesehemmer
Prostaglandinsynthesehemmer können die diuretische, natriuretische und antihypertensive Wirkung von Diuretika vermindern.
Immunsupressiva, systemische Corticosteroide, Procainamid
Immunsupressiva, systemische Corticosteroide oder Procainamid können bei gleichzeitiger Anwendung mit Hydrochlorothiazid zu Leukozytenabfall im Blut/Leukopenie führen.
Corticosteroide, ACTH
Gesteigerter Elektrolytverlust, insbesondere Hypokaliämie.
Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat)
Thiazide können die renale Ausscheidung zytotoxischer Arzneimittel vermindern und deren myelosuppressive Wirkung potenzieren.
Arzneimittel zur Gichtbehandlung (z.B. Allopurinol, Benzbromaron)
Eine Erhöhung der Gichttherapeutika kann erforderlich sein, da Hydrochlorothiazid den Harnsäurespiegel erhöhen kann.
Verlängerung des QT-Intervalls (z.B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron, Sotalol)
Wegen des Risikos einer Hypokaliämie sollte die gleichzeitige Gabe von Hydrochlorothiazid mit Arzneimitteln, die in Zusammenhang mit Torsade de pointes gebracht werden mit Vorsicht erfolgen. Dies beinhaltet z.B. einige Antiarrhythmika, einige Antipsychotika sowie andere Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie Torsade de pointes induzieren.
Katecholamine (z.B. Noradrenalin)
Die Wirkung von Katecholaminen kann vermindert sein.
Kaliuretische Diuretika (z.B. Furosemid), Carbenoxolon oder Laxantienabusus
Hydrochlorothiazid kann einen Kalium- und/oder Magnesiumverlust erhöhen.
Nicht depolarisierend wirkende Muskelrelaxantien
Thiazide können das Ansprechen auf Tubocurarin erhöhen.
Laborwerte
Hydrochlorothiazid kann eine Beeinträchtigung des diagnostischen Bentiromid-Testes verursachen. Thiazide können ohne Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung die proteingebundenen Jodspiegel senken.

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, ist die Anwendung von Co-Enalapril 1A Pharma während des Stillens kontraindiziert, da ein hypothetisches Risiko für kardiovaskuläre und renale Nebenwirkungen besteht und es keine ausreichenden klinischen Erfahrungen gibt.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid tritt in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Hochdosierte Thiazide, die eine starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von Co-Enalapril 1A Pharma während der Stillzeit ist kontraindiziert.

Fertilität

Bisher gibt es keine Daten zur Auswirkung von Co-Enalapril 1A Pharma auf die Fertilität beim Menschen.(Bei Ratten zeigte Co-Enalapril 1A Pharma keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit.)

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

Co-Enalapril 1A Pharma 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

Die Nebenwirkungen in klinischen Studien waren meist leicht und vorübergehend und erforderten keinen Therapieabbruch, am häufigsten wurde über Kopfschmerzen und Schwindel berichtet.
Wie mit allen ACE-Hemmern kann ein trockener Husten auftreten, der jedoch rasch nach Absetzen der Therapie wieder verschwindet.
Über folgende Nebenwirkungen wurde mit Co-Enalapril 1A Pharma, 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 (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

nicht bekannt*:* Sialadenitis

Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems

gelegentlich: Anämie (einschließlich aplastische und hämolytische Anämie)
selten: Neutropenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Myelosuppression, Panzytopenie, Lymphadenopathie, Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit, Knochenmarkdepression, Leukopenie, Autoimmunerkrankungen

Erkrankungen des Immunsystems

selten: Autoimmunerkrankungen
Ein Symptomenkomplex, der einige oder alle der folgenden Symptome beinhalten kann, wurde berichtet: Fieber, Serositis, Vaskulitis, Myalgie/Myositis, Arthralgie/Arthritis, positive ANA-Titer, erhöhte ESR, Eosinophilie und Leukozytose. Exantheme, Photosensitivität oder andere dermatologische Symptome können auftreten.

Endokrine Erkrankungen:
nicht bekannt: Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormon Sekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
häufig: Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Anstieg der Werte von Cholesterin und Triglyzeriden, Hyperurikämie
gelegentlich*:* Hypomagnesämie, Gicht**, Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hyponatriämie
selten*:* Anstieg der Blutglucose
sehr selten*:* Hyperkalzämie (siehe Abschnitt 4.4)
nicht bekannt*:* Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen
häufig*:* Depression
selten*:* Albträume
nicht bekannt*:* Ruhelosigkeit
Erkrankungen des Nervenssystems
häufig*:* Kopfschmerzen, Synkope, Geschmacksstörungen
gelegentlich*:* Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Parästhesien, Vertigo, Nervosität, Libidoverlust**, Verwirrtheitszustände, Parästhesien, Benommenheit
selten*:* Schlafstörungen, verändertes Träumen, Parese (aufgrund von Hypokaliämie)
Augenerkrankungen
sehr häufig*:* verschwommenes Sehen
nicht bekannt*:* Xanthopsie, Myopie, akutes Engwinkelglaukom
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
sehr häufig*:* Schwindelgefühl
gelegentlich*:* Tinnitus
Herzerkrankungen
sehr häufig*:* Benommenheit, Schwindel
häufig: Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Brustschmerzen, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie
gelegentlich*:* Palpitationen, Flush, Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärer Insult* (vermutlich infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei Hochrisiko-Patienten (siehe Abschnitt 4.4))
Gefäßerkrankungen
häufig*:* Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Myokardinfarkt oder zerebrovaskuläre Ereignisse, möglicherweise sekundär infolge starken Blutdruckabfalls bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.4),
gelegentlich*:* Flush
selten*:* Raynaud-Syndrom
nicht bekannt*:* nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, Vaskulitis der Haut)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
sehr häufig*:* trockener Reizhusten
häufig*:* Dyspnoe
gelegentlich*:* Rhinorrhö, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bonchospasmus/Asthma
selten: Lungeninfiltrate, Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie, Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
sehr häufig*:* Übelkeit
häufig*:* Diarrhö, Bauchschmerzen, Geschmacksveränderungen
gelegentlich*:* Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Appetitlosigkeit, Reizmagen, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus, Flatulenz**
selten*:* Stomatitis/aphthöse Ulzerationen, Glossitis
sehr selten*:* intestinales Angioödem
Leber- und Gallenerkrankungen
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)
nicht bekannt*:* Gelbsucht (intrahepatischer cholestatischer Ikterus)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
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*:* Diaphorese, Pruritus, Urtikaria, Alopezie
selten*:* Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Pemphigus, Erythrodermie, kutaner Lupus erythematodes, Purpura
nicht bekannt*:* Photosensitivitätsreaktionen, Hautausschlag und -rötung, kutane lupus-erythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
häufig*:* Muskelkrämpfe***

gelegentlich*:* Arthralgie**

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

häufig*:* Anstieg von Serum-Kreatinin

gelegentlich: Anstieg von Serum-Harnstoff, Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen, Proteinurie

selten*:* Oligurie, interstitielle Nephritis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

gelegentlich*:* Impotenz

selten*:* Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

sehr häufig*:* Asthenie

häufig*:* Müdigkeit, Schmerzen im Brustkorb

gelegentlich*:* Unwohlsein, Fieber

nicht bekannt*:* Schwäche

Untersuchungen

gelegentlich*:* Anstieg von Blutharnstoff

* 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.

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.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es steht keine spezifische Information zur Behandlung einer Überdosierung mit Co-Enalapril 1A Pharma. Die Behandlung mit Co-Enalapril 1A Pharma 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 berichteten 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 Adsorbenzien 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 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Co-Enalapril 1A Pharma ist eine Kombination aus einem ACE-Hemmer (Enalaprilmaleat) und einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid), die blutdrucksenkende Wirkung haben. Das Angiotensin Converting Enzym (ACE) ist eine Peptidyldipentidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I in die vasokonstriktorisch wirkende Substanz Angiotensin II katalysiert.
Nach Resorption wird Enalapril zu Enalaprilat hydrolysiert welches das ACE hemmt. Die ACE-Hemmung führt zu einer Verminderung der Plasmakonzentration von Angiotensin II, wodurch ein Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität (infolge des Wegfalls der negativen Rückkopplung für die Reninfreisetzung) und eine Verminderung der Aldosteronsekretion bewirkt werden.
Hydrochlorothiazid ist ein Diuretikum und Antihypertonikum, das einen Anstieg der Plasma- Renin-Aktivität bewirkt. Der Mechanismus der blutdrucksenkenden Wirkung der Thiazide ist nicht bekannt. Hydrochlorothiazid hat im Allgemeinen keine Wirkung auf den normalen Blutdruck.
Co-Enalapril 1A Pharma ist blutdrucksenkend und diuretisch wirksam.
Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid wurden sowohl monotherapeutisch als auch gemeinsam in der Behandlung der Hypertonie eingesetzt. Die blutdrucksenkende Wirkung von Co-Enalapril 1A Pharma ist signifikant größer als jene unter alleiniger Gabe von Enalapril. Darüber hinaus hält die blutdrucksenkende Wirkung von Co-Enalapril 1A Pharma mindestens 24 Stunden lang an.
Das ACE ist mit der Kininase II identisch. Daher kann Enalapril auch den Abbau des stark vasodepressorisch wirkenden Peptids Bradykinin blockieren. Allerdings ist die Rolle dieses Effekts bei den therapeutischen Wirkungen von Enalapril noch nicht geklärt.
Obwohl man annimmt, dass der Mechanismus, durch welchen Enalapril den Blutdruck senkt, primär die Unterdrückung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ist, wirkt Enalapril auch bei Low-Renin-Hypertonie blutdrucksenkend.
Bei Hypertonikern bewirkt Enalapril eine Senkung der Blutdruckwerte sowohl im Liegen aus auch im Stehen ohne nennenswerten Herzfrequenzanstieg.
Eine symptomatische orthostatische Hypotonie ist selten. Bei manchen Patienten kann es bis zur optimalen Blutdrucksenkung mehrere Wochen dauern. Ein abruptes Absetzen von Enalapril wurde nicht mit einem raschen Anstieg des Blutdrucks in Zusammenhang gebracht. Eine wirksame Hemmung der ACE-Aktivität tritt im Allgemeinen 2 – 4 Stunden nach oraler Gabe einer Einzeldosis von Enalapril ein. Die blutdrucksenkende Wirkung setzt normalerweise nach 1h ein, und die maximale Blutdrucksenkung wird 4 bis 6 Stunden p.a. beobachtet. Die Wirkdauer ist dosisabhängig. In den empfohlenen Dosierungen werden die antihypertensiven und hämodynamischen Wirkungen allerdings nachweislich mindestens 24 Stunden lang aufrechterhalten.
In hämodynamischen Untersuchungen mit Enalapril bei Patienten mit essentieller Hypertonie war die Blutdrucksenkung von einer Senkung des peripheren arteriellen Widerstandes bei erhöhtem Herzminutenvolumen und von unveränderter oder von geringfügig veränderter Herzfrequenz begleitet. Nach Verabreichung von Enalapril war der renale Blutfluss bei unveränderter glomerulärer Filtrationsrate erhöht. Es gab keine Anzeichen einer Natrium- oder Wasserretention. Bei Patienten mit niedriger glomerulärer Filtrationsrate war die GFR im Allgemeinen erhöht.
Die Hochdrucktherapie mit Enalapril führt zu einer signifikanten Rückbildung einer linksventrikulären Hyperthropie unter Aufrechterhaltung der linksventrikulären Auswurfleistung.
Eine Therapie mit Enalapril wurde mit günstigen Wirkungen auf die Plasmalipoproteinfraktionen sowie günstige oder keine Wirkungen auf den Gesamtcholesterinspiegel assoziiert.
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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Enalapril

Absorption

Enalaprilmaleat wird nach Einnahme rasch resorbiert. Die maximale Enalaprilkonzentration im Serum tritt innerhalb einer Stunde auf. Anhand der Wiederfindung im Urin ist das Ausmaß der Resorption von Enalapril nach oraler Gabe von Enalaprilmaleat ca. 60%.

Nach Resorption wird Enalapril rasch und weitgehend vollständig zu Enalaprilat, einem hochwirksamen ACE-Hemmer, hydrolysiert. Maximale Enalaprilatkonzentrationen im Serum treten 3 – 4 Stunden nach oraler Gabe von Enalaprilmaleat auf. Im Urin hauptsächlich wiedergefunden werden Enalaprilat (ca. 40% einer Dosis) sowie unverändertes Enalapril. Der Serumkonzentrationsverlauf von Enalaprilat weist eine scheinbar mit der Bindung an ACE in Zusammenhang stehende lange terminale Phase auf. Bei Probanden mit normaler Nierenfunktion wurde der Steady-State der Serumenalaprilatkonzentration am vierten Tag nach Verabreichung von Enalaprilmaleat erreicht. Die Resorption von oral zugeführtem Enalaprilmaleat wird von der Gegenwart von Nahrung im Magen-Darm-Trakt nicht beeinflusst. Das Ausmaß der Resorption und der Hydrolyse von Enalapril ist bei den verschiedenen Dosierungen innerhalb der empfohlenen therapeutischen Dosis ähnlich.

Verteilung

Untersuchungen am Hund weisen darauf hin, dass die Blut-Hirn-Schranke von Enalapril, wenn überhaupt, nur geringfügig und von Enalaprilat nicht überwunden wird. Enalapril passiert die Plazentaschranke.

Biotransformation

Abgesehen von der Umwandlung zu Enalaprilat gibt es keine Hinweise für eine signifikante Metabolisierung von Enalapril.

Elimination

Enalapril wird vorwiegend renal ausgeschieden. Die Hauptkomponenten im Urin sind Enalaprilat (ca. 40% einer Dosis) sowie unverändertes Enalapril. Die effektive Serumkumulationshalbswertszeit für Enalaprilat bei wiederholter oraler Gabe von Enalaprilmaleat beträgt 11 Stunden. Das Serumkonzentrationsprofil zeigt eine ausgedehnte terminale Phase, die mit der Bindung an ACE zusammenzuhängen scheint. Bei Personen mit normaler Nierenfunktion werden die steady-state Serumkonzentrationen von Enalaprilat am vierten Tag bei einmal täglicher Gabe erreicht. Nach mehrfacher Gabe von Enalapril beträgt die effektive Halbwertszeit (nach Akkumulation) 11 Stunden.

Spezielle Bevölkerungsgruppen

Die Hydrolyse von Enalapril in seine aktiven Metaboliten kann bei Patienten mit Leberzirrhose verzögert sein. Die Spiegel von Enalapril und Enalaprilat sind bei Patienten mit Niereninsuffizienz erhöht. Nach einer Dosis von einmal täglich 5 mg bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 40 bis 60 ml/min war die AUC im steady-state doppelt so hoch wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin- Clearance kleiner/gleich 30 ml/min war die AUC ungefähr achtfach erhöht, und die effektive Halbwertszeit nach mehrfacher Gabe verlängert. Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem systemischen Blutkreislauf entfernt werden.

Stillzeit

Nach oraler Verabreichung von Einzeldosen zu 20 mg bei fünf Frauen postpartum betrug der Spitzenwert der Konzentration von Enalapril in der Muttermilch nach vier bis sechs Stunden im Durchschnitt 1,7 µg/L (Bereich 0,54 bis 5,9 µg/L) Auch zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb von 24 Stunden betrugen im Durchschnitt die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalapril 1,7 µg/L (Bereich 1,2 bis 2,3 µg/L). Ausgehend von diesen Daten ist die maximale Menge Enalapril bei einem ausschließlich gestillten Säugling auf etwa 0,16% der verabreichten mütterlichen Dosis zu schätzen. Bei einer Frau, die täglich 11 Monate lang 10 mg Enalapril oral einnahm, betrugen die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch vier Stunden nach Einnahme 2 µg/L und etwa neun Stunden nach Einnahme 0,75 µg/L. 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).

Hydrochlorothiazid

Absorption

Die Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 60 bis 80%, Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme erhöht die Resorption etwas (ungefähr 15%).

Verteilung

Hydrochlorothiazid ist placentagängig, passiert aber nicht die Blut-Hirn-Schranke.

Biotransformation/Elimination

Die Plasmakonzentrationshalbwertszeit schwankt zwischen 5,6 und 14,8 Stunden. Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, aber schnell über die Nieren ausgeschieden. Mindestens 61% der oralen Dosis werden unverändert innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden.

Spezielle Bevölkerungsgruppen

Die Halbwertszeit ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz verlängert.

Enalapril – Hydrochlorothiazid

Absorption

Die gemeinsame Verabreichung von Enalapril und Hydrochlorothiazid in verschiedenen Dosierungen hat nur einen geringen oder keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit einer dieser beiden Substanzen. Die Kombinationstablette ist bioäquivalent zur gemeinsamen Verabreichung der Einzelsubstanzen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktions-Toxizitätsstudien deuten darauf hin, dass Enalapril keine Auswirkungen auf die Fertilität und Reproduktivität bei Ratten hat. Es hat kein teratogenes Potential. In einer Studie, in der weibliche Ratten vor der Paarung und während der Gestation behandelt wurden, wurde eine erhöhte Sterblichkeit junger Ratten während der Stillzeit beobachtet. Das Kombinationspräparat passiert die Plazenta und wird in die Milch ausgeschieden. Es wurde gezeigt, dass die Klasse der ACE-Hemmer unerwünschte Effekte auf die späte foetale Entwicklung ausübt, die zu foetalem Tod führt und congenitale Auswirkungen hat, die besonders den Schädel betreffen. Über Foetotoxizität, intrauterine Wachstumsretardierung und offenen Ductus arteriosus wurde ebenso berichtet. Die Entwicklungsanomalien werden teilweise zurückgeführt auf die direkte Wirkung der ACE-Hemmer auf das foetale Renin- Angiotensin-System und teilweise auf die Ischämie aufgrund der maternalen Hypotension und des Abfall des foetal-placentaren Blutflusses und der Sauerstoff-/Nährstoffversorgung des Foetus.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogenkarbonat
Maisstärke
Lactose-Monohydrat
Calciumhydrogenphosphat- Dihydrat
Talk
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Aluminium Blister zu 30 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

1A Pharma GmbH
1020 Wien

8. Zulassungsnummer

1–24868

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

11. März 2003 / 29. September 2010

10. Stand der Information

November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.