Enac plus Hexal 20 mg/6 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Tablette enthält: 20 mg Enalaprilmaleat und 6 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Tablette enthält 118,2 mg Laktosemonohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Weiße, ovale, bikonvexe Tabletten mit Snap-Tab auf der einen Seite sowie Bruchkerbe und Prägung „EN20“ auf der anderen Seite.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie.

Diese fixe Dosiskombination ist für Patienten indiziert, deren Blutdruck sich mit Enalapril allein nicht ausreichend unter Kontrolle bringen lässt.

Diese fixe Dosiskombination ersetzt auch die kombinierte Gabe von 20 mg Enalaprilmaleat und 6 mg Hydrochlorothiazid bei Patienten, bei denen der Blutdruck durch separate Gabe der genannten Wirkstoffe in demselben Mengenverhältnis stabil eingestellt wurde.

Diese fixe Dosiskombination eignet sich nicht für die Initialtherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Enac plus Hexal kann als tägliche Einmaldosis unabhängig von den Mahlzeiten verabreicht werden.

Die Einzeltitration der Dosen beider Wirkstoffe kann empfohlen werden.

Wenn dies klinisch sinnvoll erscheint, kann eine direkte Umstellung von einer Monotherapie mit einem ACE-Hemmer auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Dosierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion

Die übliche Dosierung beträgt einmal täglich 1 Tablette.

Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Kreatinin-Clearance >30 ml/min: Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, deren Kreatinin-Clearance ≥30 ml/min beträgt, sollte die Enalapril-Dosis titriert werden, bevor die Therapie auf die fixe Kombination umgestellt wird. Schleifendiuretika werden bei dieser Patientengruppe gegenüber Thiaziden bevorzugt. Die Enalaprilmaleat- und Hydrochlorothiazid-Dosen sollten möglichst niedrig gehalten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nach der stabilen Einstellung der Behandlung sollten die Kalium- und Kreatininspiegel bei diesen Patienten regelmäßig, z.B. alle 2 Monate, kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kreatinin-Clearance <30 ml/min: Siehe Abschnitt 4.3.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit Salz-/Volumenmangel beträgt die Anfangsdosis maximal 5 mg Enalapril. Es wird empfohlen, die Enalapril- und die Hydrochlorothiazid-Dosis einzeln zu titrieren.

Ältere Patienten

Die Anwendung hat sich bei älteren Hypertonikern als ebenso nützlich erwiesen wie bei jüngeren. Bei Patienten mit physiologischer Einschränkung der Nierenfunktion wird empfohlen, zunächst die Enalapril-Dosis allein zu titrieren, bevor die fixe Kombination angewendet wird.

Pädiatrische Patienten

Sicherheit und Wirksamkeit von Enac plus Hexal bei Kindern und Jugendlichen sind nicht nachgewiesen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≤30 ml/Min)
- Anurie
- anamnestisch bekanntes angioneurotisches Ödem, das durch eine vorangegangene Therapie mit einem ACE-Hemmer bedingt wurde
- hereditäres oder idiopathisches Angioödem
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamid-Derivate
- 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- schwere Leberfunktionsstörung
- Die gleichzeitige Anwendung von Enalapril/Hydrochlorothiazid mit Arzneimitteln die Aliskiren enthalten ist bei Patienten mit Diabetes mellitus und eingeschränkter Nierenfunktion (GFR<60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert. (Siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)

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 Enac plus Hexal 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 zerebrovaskulären Ereignis führen könnte. Bei Hypertonikern mit Herzinsuffizienz (mit oder ohne einhergehenderNiereninsuffizienz) wurde 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 normalerweise problemlos fortgesetzt werden kann, sobald der Blutdruck nach Volumenauffüllung angestiegen ist.
Nierenfunktionsstörung
Enac plus Hexal 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 Enac plus Hexal abzusetzen. In diesen Situationen besteht die Möglichkeit einer zugrunde liegenden Nierenarterienstenose (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Enalaprilmaleat, Renovaskuläre Hypertonie in Abschnitt 4.4).
Hyperkaliämie
Unter der Kombination von Enalapril und einem niedrig dosierten Diuretikum kann ein mögliches Auftreten einer Hyperkaliämie nicht ausgeschlossen werden (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Enalaprilmaleat; Hyperkaliämie im Abschnitt 4.4).
Lithium
Die Kombination von Lithium mit Enalapril und Diuretika wird generell nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
Lactose
Enac plus Hexal enthält weniger als 200 mg Lactose pro Tablette.
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.
Enalaprilmaleat
Aortenstenose/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.
Nierenfunktionsstörung
Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zugrunde liegenden Nierenerkrankungen, einschließlich Nierenarterienstenose, wurde über Nierenversagen im Zusammenhang mit der Anwendung von Enalapril berichtet. Bei rechtzeitiger Diagnose und entsprechender Therapie ist ein Nierenversagen aufgrund einer Behandlung mit Enalapril normalerweise reversibel (siehe Abschnitt 4.2 und Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, 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 mit Enalapril bei Patienten mit kurz zurückliegender Nierentransplantation. 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 eine entsprechende medizinische Nachbehandlung erhalten (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, 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 andere 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, wird eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl angeraten und die Patienten sind anzuweisen, ihren Arzt über jegliche 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, ist Vorsicht und eine regelmäßige Überwachung der Serum-Kalium-Werte geboten (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Hyperkaliämie; Hydrochlorothiazid, Metabolische und endokrine Wirkungen im Abschnitt 4.4 und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen im Abschnitt 4.5).

Patienten mit Diabetes mellitus

Diabetiker, 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 angioneurotische Ödeme 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 Enac plus Hexal sofort abzusetzen und der Patient sorgfältig zu überwachen, um eine vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung 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 an 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 Epinephrin-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 Angioödemen unter ACE-Hemmern berichtet. Jedoch scheinen Patienten mit schwarzer Hautfarbe allgemein ein höheres Risiko für Angioödeme zu haben.

Patienten mit anamnestisch bekanntem, nicht durch einen ACE-Hemmer ausgelösten, 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 anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionenkonnten 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, hartnäckig 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 größeren 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).

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.

Dual-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.

Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft darf eine Therapie mit ACE-Hemmern nicht begonnen werden. Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, sind auf eine alternative Behandlung zur Blutdrucksenkung umzustellen, für die eine sichere Anwendung während der Schwangerschaft nachgewiesen ist, außer die Fortsetzung der Therapie mit ACE- Hemmern wird als unbedingt erforderlich erachtet. Wird eine Schwangerschaft festgestellt wird, muss die Behandlung mit ACE-Hemmern sofort abgesetzt werden und gegebenenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Während der Stillzeit wird die Anwendung von Enalapril nicht empfohlen.

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 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, 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 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Enalaprilmaleat, Leberversagen im Abschnitt 4.4).

Metabolische und endokrine Wirkungen

Die Therapie mit Thiaziden kann die Glucose Toleranz beeinträchtigen. Dosisanpassung von antidiabetischen Wirkstoffen einschließlich Insulin könnte notwendig sein (siehe Abschnitt 4.4).

Ein Anstieg der Cholesterin- und Trigyliceridwerte kann mit einer Thiazid-Diuretika Therapie in Zusammenhang gebracht werden; jedoch wurde bei einer Dosis von 12,5 mg Hydrochlorothiazid ein minimaler Effekt bzw. kein Effekt beobachtet. 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 Hyperurikämie und/oder Gicht assoziiert. Diese Auswirkung auf eine Hyperurikämie scheint dosisabhängig zu sein und ist bei der in Enac plus Hexal enthaltenen Dosis von 6 mg Hydrochlorothiazid klinisch nicht relevant.

Zusätzlich kann Enalapril die Ausscheidung von Harnsäure im Urin steigern und so die hyperurikämische Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Bei allen Patienten unter Diuretikatherapie sind 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 Hyperkaliämie 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.

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.

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.

Anti-Doping-Test

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Enalaprilmaleat-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 Enac plus Hexal mit Lithium wird daher nicht empfohlen, aber wenn diese Kombination erforderlich ist, 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 Angiotensin-II- Rezeptorantagonisten oder ACE-Hemmern 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).

Enalaprilmaleat

Kaliumsparende Diuretika oder Kaliumpräparate

ACE-Hemmer mildern den Kaliumverlust durch Diuretika. 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.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAAS) mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II- Rezeptor-Blockern oder Aliskiren

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).

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 sicher angewendet werden.

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 4.8).

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 %.

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).

Amphotericin B (intravenös, Corticosteroide, ACTH oder stimulierende Laxanzien)

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.

Arzneimittel zur Behandlung der Gicht (Probenecid, Sulfinpyrazon und Allopurinol)

Eine Anpassung der Dosierung von urikosurischen Arzneimitteln kann erforderlich sein, da Hydrochlorothia-

zid den Harnsäurespiegel im Serum anheben kann. Eine Erhöhung der Dosierung von Probenecid oder Sulfinpyrazon kann notwendig sein. Die gleichzeitige Verabreichung eines Thiazids erhöht die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol.

Anticholinergika (z.B. Atropine, Biperiden)

Zunahme der Bioverfügbarkeit der Thiazid-Diuretika durch verminderte gastrointestinale Motilität und langsamere Entleerung des Magens.

Salizylate

Im Fall von hohen Dosen an Salicylaten verstärkt Hydrochlorothiazid die toxische Wirkung der Salizylate auf das Zentralnervensystem.

Methyldopa

Es liegen einzelne Berichte über hämolytische Anämie bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid und Methyldopa vor.

Ciclosporin

Die gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin kann das Risiko von Hyperurikämie und Gichtartigen Komplikationen erhöhen.

Arzneimittel, die von Störungen des Kaliumspiegels im Serum beeinflusst werden

Regelmäßige Kontrollen des Kaliumspiegels im Serum und des EKGs sind ratsam, wenn Enalapril/Hydrochlorothiazid gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die durch Störungendes Kaliumspiegels beeinflusst werden (z.B. Digitalisglykoside und Antiarrhythmika) und die Torsades de pointes (ventrikuläre Tachykardien) induzieren können (einschließlich einige Antiarrhythmika), da Hypokaliämie eine
Prädispositionsfaktor für Torsades de pointes (ventrikuläre Tachykardie) darstellt:

- Klasse-Ia-Antiarrythmika (z.B. Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid,)
- Klasse-III-Antiarrythmika (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid)
- Manche Neuroleptika (z.B. Thioridazin, Chlorpromazin, Levomepromazin, Trifluoperazin, Cyamemazin, Sulpirid, Sultoprid, Amisulprid, Tiaprid, Pimozid, Haloperidol, Droperidol)
- Sonstige (z.B. Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Terfenadin, Vincamin i.v.)

Kalziumsalze und Vitamin D

Thiazid-Diuretika können den Kalziumspiegel im Serum erhöhen, indem sie die Ausscheidung vermindern. Wenn Kalziumpräparate verordnet werden müssen, sollte der Kalziumspiegel im Serum überwacht und die Kalziumdosis entsprechend angepasst werden.

Wechselwirkungen mit Labortests

Wegen ihrer Auswirkungen auf den Kalziumstoffwechsel können Thiazide Funktionstests der Nebenschilddrüsen störend beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

Carbamazepin

Es besteht das Risiko einer symptomatischen Hyponatriämie. Eine klinische und biologische Überwachung ist erforderlich.

Iodhaltige Kontrastmittel:

Im Falle einer Diuretika-induzierten Dehydratation ist das Risiko für ein akutes Nierenversagen erhöht, insbesondere wenn hohe Dosen des iodhaltigen Produktes verabreicht werden.
Die Patienten müssen vor der Anwendung des Kontrastmittels rehydriert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

ACE-Hemmer

Die Behandlung mit ACE-Hemmern während des ersten Trimenons der Schwangerschaft wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). ACE-Hemmer sind während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Epidemiologische Daten zum Risiko für eine Teratogenität nach Exposition mit einem ACE- Hemmer während des 1.Trimenons der Schwangerschaft waren nicht aussagekräftig, jedoch kann ein leichter Anstieg des Risikos nicht ausgeschlossen werden.
Außer wenn die Weiterführung einer Therapie mit ACE-Hemmern als unbedingt notwendig erachtet wird, müssen Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf eine alternative blutdrucksenkende Therapie, für die eine sichere Anwendung während der Schwangerschaft nachgewiesen ist, umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, muss die Behandlung mit ACE-Hemmern umgehend abgesetzt werden und gegebenenfalls mit einer alternativen Therapie begonnen werden.
Es ist bekannt, dass eine ACE-Hemmer Exposition während des 2. und 3. Trimenons toxische Effekte beim menschlichen Feten (Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligohydramnion, verlangsamte Ossifikation der Schädelknochen) und beim Neugeborenen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) bedingt (siehe Abschnitt 5.3). Kam es ab dem 2. Trimenon zu einer Exposition mit einem ACE-Hemmer, werden Ultraschalluntersuchungen zur Kontrolle der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Kinder, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sind hinsichtlich einer Hypotonie engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimenons. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend. Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei der Anwendung während des zweiten und dritten Trimenons zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen, wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.
Aufgrund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklamsie nicht zur Anwendung kommen.
Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewendet werden.

Stillzeit

Enalapril

Einige wenige pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von Enalapril während des Stillens von Frühgeborenen sowie in den ersten Wochen nach der Entbindung nicht empfohlen, da ein mögliches Risiko von kardiovaskulären und renalen Effekten beim Säugling besteht und für eine Anwendung in der Stillzeit keine ausreichende klinische Erfahrung vorliegt. Wenn die Säuglinge älter sind, kann die Anwendung von Enalapril bei stillenden Müttern erwogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter als notwendig erachtet wird und der Säugling sorgfältig überwacht wird.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird in geringen Mengen in die menschliche Milch abgegeben. Thiazide, in hohen Dosierungen die eine intensive Diurese hervorrufen, können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von Enac plus Hexal während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Enac plus Hexal während der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosierung so gering wie möglich gehalten werden.

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

Beim Lenken von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen muss berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel (Vertigo) und Müdigkeit auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Über folgende Nebenwirkungen wurde mit Enalapril/ Hydrochlorothiazid, Enalapril oder Hydrochlorothiazid alleine in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet:

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, Lymphknotenschwellung, Autoimmunerkrankungen

Endokrine Erkrankungen:

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Hypokaliämie, Anstieg der Werte von Cholesterin und Triglyzeride, Hyperurikämie
Gelegentlich: Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypomagnesämie, Gicht*
Selten: Anstieg der Blutglucose
Sehr selten: Hyperkalzämie (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Kopfschmerzen, Depression, Synkope, Geschmacksstörungen
Gelegentlich: Verwirrtheitszustände, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Parästhesien, Vertigo, Libidoverlust*
Selten: verändertes Träumen, Schlafstörungen, Parese (aufgrund von Hypokaliämie)

Augenerkrankungen:

Sehr häufig: verschwommenes Sehen
Nicht bekannt: akutes Engwinkelglaukom

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Tinnitus

Herz- und Gefäßerkrankungen:

Sehr häufig: Schwindel
Häufig: Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie

Gelegentlich: Flush, Palpitationen, Myokardinfarkt oder zerebrovaskuläre Ereignise, vermutlich infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei Hochrisiko-Patienten (siehe Abschnitt 4.4)
Selten: Raynaud-Syndrom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:
Sehr häufig*:* Husten
Häufig: Dyspnoe
Gelegentlich: Rhinorrhö, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma
Selten: Lungeninfiltrate, Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem), Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Sehr häufig*:* Übelkeit
Häufig: Diarrhö, Bauchschmerzen
Gelegentlich: Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Appetitlosigkeit, Magenreizung, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus, Blähungen*
Selten: Stomatitis/aphthöse Ulzerationen, Glossitis
Sehr selten: intestinales Angioödem

Leber- und Gallenerkrankungen:
Selten: Leberversagen, hepatische Nekrose (auch letal), Hepatitis (hepatozellulär oder cholestatisch), Gelbsucht, Cholezystitis (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Cholelithiasis)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Häufig*:* Ausschlag (Exanthem)
Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem: angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Gelegentlich: Diaphorese, Pruritus, Urtikaria, Alopezie
Selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Purpura, kutaner Lupus erythematodes, Erythrodermie, Pemphigus
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.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:
Häufig: Muskelkrämpfe+
Gelegentlich: Arthralgie*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:
Gelegentlich: Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen, Proteinurie
Selten: Oligurie, interstitielle Nephritis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:
Gelegentlich: Impotenz
Selten*:* Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Sehr häufig: Asthenie
Häufig*:* Schmerzen im Brustkorb, Müdigkeit
Gelegentlich: Unwohlsein, Fieber

Untersuchungen:
Häufig: Hyperkaliämie, Anstieg von Serum-Kreatinin
Gelegentlich: Anstieg von Serum-Harnstoff, Hyponatriämie
Selten: Anstieg der Leberenzyme, Anstieg von Serum-Bilirubin

* wurde nur bei Hydrochlorothiazid-Dosierungen von 12,5 mg und 25 mg beobachtet

\+ Die Häufigkeit von Muskelkrämpfen im Allgemeinen bezieht sich auf Dosen von 12,5 mg und 25 mg Hydrochlorothiazid, wohingegen die Häufigkeit des Ereignisses bei 6 mg Dosen von Hydrochlorothiazid nur gelegentlich auftritt, wie bei Enalapril/Hydrochlorothiazid 20 mg/6 mg herausgefunden wurde.

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 gibt keine spezifische Information zur Behandlung einer Überdosierung mit Enac plus Hexal. Die Therapie erfolgt symptomorientiert und unterstützend. Die Behandlung mit Enac plus Hexal 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 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 am häufigsten beobachteten Zeichen und 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 und Diuretika

ATC-Code: C 09 BA 02

Wirkmechanismus

Enalapril:

Enalaprilmaleat ist das Maleatsalz von Enalapril, einem Derivat der beiden Aminosäuren L-Alanin und L-Prolin. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyldipeptidase, die die Umwandlung von Angiotensin I in die pressorisch wirkende Substanz Angiotensin II katalysiert.

Nach der Resorption wird Enalapril zu dem ACE-hemmenden Enalaprilat hydrolysiert. Die ACE-Hemmung führt zu einer Senkung des Angiotensin-II-Spiegels im Plasma, und dies wiederum steigert die Plasmareninaktivität (durch Aufhebung des negativen Feedback der Reninfreisetzung) und reduziert die Aldosteronsekretion.

ACE ist identisch mit Kininase II. Enalapril blockiert somit auch den Abbau von Bradykinin, einem Peptid mit starker vasodepressorischer Wirkung. Welche Bedeutung dem für die therapeutischen Wirkungen von Enalapril zukommt, ist jedoch noch nicht geklärt.

Dualblockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS)

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET" [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D" [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE- Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET"–Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D"-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

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

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

In der „ALTITUDE"-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre

Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid ist ein Thiazid-Diuretikum, das die Flüssigkeitsausscheidung fördert und den Blutdruck senkt, indem es die Natriumrückresorption im distalen Abschnitt der Nierentubuli hemmt.

Auf diese Weise steigert es die Ausscheidung von Natrium und Chlorid mit dem Urin. In geringerem Umfang wird auch die Ausscheidung von Kalium und Magnesium verstärkt. Dadurch wird die Diurese gefördert und der Blutdruck gesenkt.

Charakteristika der antihypertensiven Therapie

Obwohl als Mechanismus der Enalapril-induzierten Blutdrucksenkung vor allem eine Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems angenommen wird, weist Enalapril auch bei Hypertonikern mit niedrigem Reninspiegel eine antihypertensive Wirkung auf.

Enalapril senkt bei Hypertonikern den Blutdruck im Liegen ebenso wie im Stehen, ohne dass dabei die Herzfrequenz signifikant zunimmt.

Eine symptomatische orthostatische Hypotonie tritt selten auf. Bei manchen Patienten wird eine optimale Blutdrucksenkung erst nach mehrwöchiger Therapie erreicht. Bei abruptem Absetzen von Enalapril wurde kein rascher Blutdruckanstieg beobachtet.

Eine wirksame Hemmung der ACE-Aktivität wird in der Regel 2 bis 4 Stunden nach der oralen Einnahme einer Einzeldosis Enalapril erzielt. Die antihypertensive Wirkung setzt gewöhnlich nach einer Stunde ein, und die maximale Blutdrucksenkung wird 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die Wirkdauer ist dosisabhängig. Bei den empfohlenen Dosen hält die antihypertensive und hämodynamische Wirkung jedoch nachweislich mindestens 24 Stunden an.

In hämodynamischen Studien bei Patienten mit essenzieller Hypertonie war die Blutdrucksenkung begleitet von einer Abnahme des peripheren arteriellen Gefäßwiderstandes bei gleichzeitiger Zunahme des Herzzeitvolumens und weitgehend unveränderter Herzfrequenz. Nach der Einnahme von Enalapril nahm der renale Blutfluss zu; die glomeruläre Filtrationsrate blieb dagegen unverändert. Eine Natrium- oder Wasserretention wurde nicht nachgewiesen. Bei Patienten mit niedriger glomerulärer Filtrationsrate vor der Behandlung stiegen die Raten jedoch in der Regel an.

In klinischen Kurzzeitstudien bei nierenkranken Diabetikern und Nichtdiabetikern wurde nach der Verabreichung von Enalapril ein Rückgang der Albuminurie und der Ausscheidung von IgG und Gesamtprotein im Urin registriert.

Bei gleichzeitiger Gabe mit Thiazid-Diuretika ist die blutdrucksenkende Wirkung von Enalapril zumindest additiv. Enalapril reduziert oder verhindert die Entwicklung einer Thiazid-induzierten Hypokaliämie.

Hydrochlorothiazid:

Die diuretische Wirkung setzt nach ca. 2 Stunden ein, erreicht nach 4 Stunden ihr Maximum und hält 6 bis 12 Stunden an.

Oberhalb einer bestimmten Dosis erreicht die therapeutische Wirkung der Thiazid-Diuretika ein Plateau, während die unerwünschten Reaktionen weiter zunehmen. Wenn die Behandlung nicht die erwartete Wirkung zeigt, ist eine Dosissteigerung über die empfohlenen Dosen hinaus nicht sinnvoll, sondern führt häufig nur zu einer Zunahme der unerwünschten Reaktionen.

Kombination:

In klinischen Studien konnte der Blutdruck durch gleichzeitige Verabreichung von Enalapril und Hydrochlorothiazid stärker gesenkt werden als durch eine Substanz allein.

Enalapril hemmt das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und wirkt tendenziell den Wirkungen von Hydrochlorothiazid auf den Kaliumspiegel entgegen.

Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiazid-Diuretikum wirkt synergistisch und reduziert auch das bei alleiniger Gabe des Diuretikums bestehende Risiko einer Hypokaliämie.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die gleichzeitige Verabreichung von Enalapril und Hydrochlorothiazid in verschiedenen Dosen hat kaum oder keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit beider Substanzen.

Enalapril:

Resorption

Nach oraler Einnahme wird Enalapril rasch resorbiert; seine Serumkonzentration erreicht ihr Maximum innerhalb

1 Stunde. Anhand der Wiederfindungsrate im Urin kann das Ausmaß der Resorption von Enalapril aus oral verabreichtem Enalaprilmaleat auf rund 60% geschätzt werden.

Die Resorption von oralem Enalapril wird durch Nahrung im Gastrointestinaltrakt nicht beeinflusst.

Distribution

Nach der Resorption wird orales Enalapril rasch und umfassend zu Enalaprilat hydrolysiert, einer Substanz mit starker Hemmwirkung auf das Angiotensin-Converting-Enzym. Die maximale Serumkonzentration von Enalaprilat wird 3 bis 4 Stunden nach Einnahme einer oralen Enalaprilmaleat-Dosis erreicht. Die effektive Halbwertzeit für die Akkumulation von Enalapril, beurteilt anhand der Enalaprilat-Konzentrationen, wird nach

vier Behandlungstagen erreicht.
In dem therapeutisch relevanten Konzentrationsbereich wird Enalapril beim Menschen zu maximal 60% an Plasmaproteine gebunden.

Stillzeit

Bei 5 Frauen, die postpartal eine orale Einmaldosis von 20 mg Enalapril einnahmen, betrug die maximale Konzentration der Substanz in der Muttermilch 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme im Durchschnitt 1,7 µg/l (Spannweite 0,54 bis 5,9 µg/l). Der durchschnittliche maximale Enalaprilat-Spiegel betrug 1,7 µg/l (Spannweite 1,2 bis 2,3 µg/l); die Maxima wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während des 24-stündigen Messzeitraums erreicht. Ausgehend von diesen Daten zur maximalen Konzentration in der Muttermilch würde die maximale Aufnahme eines ausschließlich gestillten Säuglings schätzungsweise ca. 0,16% der von der Mutter eingenommenen, gewichtsadjustierten Dosis betragen.
Bei einer Frau, die 11 Monate lang täglich eine orale Enalapril-Dosis von 10 mg eingenommen hatte, wurden in der Milch 4 Stunden nach der Einnahme maximale Enalapril-Konzentrationen von 2 µg/l und etwa 9 Stunden nach der Einnahme maximale Enalaprilat-Konzentrationen von 0,75 µg/l gemessen. Die Gesamtmenge von Enalapril und Enalaprilat in der Milch während des 24-stündigen Messzeitraums betrug 1,44 µg/l bzw. 0,63 µg/l Milch.
Bei einer Mutter, die 5 mg, und 2 Müttern, die 10 mg Enalapril eingenommen hatten, lag die Enalaprilat-Konzentration in der Milch 4 Stunden nach der Einnahme unter der Nachweisgrenze (<0,2 µg/l). Die Enalapril-Konzentrationen wurden nicht bestimmt.

Biotransformation

Es gibt es keine Hinweise auf eine signifikante Verstoffwechselung von Enalapril außer der Umwandlung in Enalaprilat.

Elimination

Enalaprilat wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Die Hauptkomponenten im Urin sind Enalaprilat (ca. 40% der Dosis) und unverändertes Enalapril (ca. 20%).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Exposition gegenüber Enalapril und Enalaprilat ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz erhöht. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 40 – 60 ml/min) war nach Verabreichung von 5 mg einmal täglich die AUC von Enalaprilat im Steady-state etwa doppelt so groß wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤30 ml/min) war die AUC auf ungefähr das Achtfache erhöht. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz dieses Grades ist nach mehreren Dosen Enalaprilmaleat die effektive Halbwertzeit von Enalaprilat verlängert und das Steady-state wird später erreicht (siehe Abschnitt 4.2 – „Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz“).
Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem allgemeinen Blutkreislauf entfernt werden. Die Dialyse-Clearance beträgt 62 ml/min.

Hydrochlorothiazid:

Resorption

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Verabreichung relativ rasch resorbiert.
Die Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid schwankt zwischen 60 und 80%. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) beträgt 1,5 bis 5 Stunden bei einem Mittelwert von ca. 4 Stunden.

Distribution

Die Proteinbindung beträgt ca. 40%.
Die mittlere Plasmahalbwertzeit bei nüchternen Patienten wird mit 5 bis 15 Stunden angegeben.

Elimination

Hydrochlorothiazid wird rasch über die Niere eliminiert und unverändert (>95%) mit dem Urin ausgeschieden. Innerhalb von 24 Stunden werden mindestens 61% einer oralen Dosis unverändert ausgeschieden.
Bei Patienten mit Nieren- oder Herzinsuffizienz, z.B. älteren Patienten, ist die renale Clearance von Hydrochlorothiazid niedriger und die Eliminationshalbwertzeit länger. Auch erreichen die maximalen Plasmakonzentrationen bei älteren Personen höhere Werte.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben bei Ratten keine Auswirkungen von Enalapril auf die Fertilität und die Reproduktionsleistung und keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial. In einer Studie, in der Rattenweibchen das Arzneimittel von einem Zeitpunkt vor der Paarung bis zum Ende der Trächtigkeit erhielten, wurde eine erhöhte Mortalität der Jungtiere während der Laktationsperiode beobachtet.
Es wurde nachgewiesen, dass die Substanz die Plazentaschranke passiert und in die Milch ausgeschieden wird.
Es wurde nachgewiesen, dass die Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer als Klasse fetotoxisch wirken (zu Schädigungen und/oder zum Tod des Feten führen), wenn sie im zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft verabreicht werden.
Hydrochlorothiazid passiert die Plazentaschranke, aber nicht die Blut-Hirn-Schranke.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Maisstärke
Natriumhydrogenkarbonat
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30° C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen in einem Außenkarton verpackt.
Packungsgrößen mit 14, 20, 28, 30, 49, 49 x 1,50, 50 x 1,98, 100 und 100 x 1 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Hexal Pharma GmbH, A-1020 Wien

8. Zulassungsnummer

1–26378

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

20. April 2006 / 23. März 2009.

10. Stand der Information

Februar 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:
Rezept- und apothekenpflichtig.