

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EnaHEXAL<sup>®</sup> comp 20 mg/6 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 20 mg Enalaprilmaleat und 6 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 112,3 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Weißer, ovale und bikonvexe Tabletten mit einer SnapTab Bruchkerbe auf der einen Seite und einer Bruchkerbe und der Prägung „EN20“ auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Die fixe Dosiskombination ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck mit Enalapril allein nicht ausreichend gesenkt werden kann.

Die fixe Dosiskombination kann auch die separate Gabe der Einzelwirkstoffe ersetzen, wenn die Patienten stabil auf 20 mg Enalaprilmaleat und 6 mg Hydrochlorothiazid eingestellt sind.

Die fixe Dosiskombination ist nicht für die Initialtherapie geeignet.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt eine Tablette täglich.

##### Vorherige diuretische Therapie

Nach einer initialen Dosis von EnaHEXAL comp kann es zum Auftreten von symptomatischer Hypotonie kommen. Die Wahrscheinlichkeit ist bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel als Folge einer vorherigen diuretischen Therapie besonders erhöht. Die diuretische Therapie sollte für 2-3 Tage unterbrochen werden, bevor die Therapie mit EnaHEXAL comp begonnen wird (siehe Abschnitt 4.5).

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Da bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance > 30 ml/min bis < 80 ml/min) die initiale Dosis von Enalapril 5 – 10 mg beträgt, ist EnaHEXAL comp für diese Patienten als initiale Therapie nicht geeignet. EnaHEXAL comp ist kontraindiziert für Patienten mit einer Kreatinin-clearance ≤ 30 ml/min (siehe Abschnitt 4.3).

##### Kinder und Jugendliche

EnaHEXAL comp wird zur Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren nicht empfohlen aufgrund der fehlenden Daten für Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Patientengruppe.

## Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

EnaHEXAL comp kann als Einzeldosis einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-clearance  $\leq 30$  ml/min)
- Anurie
- bekanntes, durch vorhergehende Therapie mit einem ACE-Hemmer ausgelöstes Angioödem
- angeborenes oder idiopathisches Angioödem
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamid-Derivate enthaltende Arzneimittel
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- schwere Leberinsuffizienz
- Die gleichzeitige Anwendung von EnaHEXAL comp mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit EnaHEXAL comp darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### **Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid**

#### Hypotonie und Störungen des Elektrolyt-/Flüssigkeitshaushalts

Bei Patienten mit komplikationsloser Hypertonie wird selten symptomatische Hypotonie beobachtet. Bei hypertonen Patienten kommt es unter der Therapie mit Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z. B. aufgrund von Diuretika-Therapie, salzarmer Diät, Durchfall oder Erbrechen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei solchen Patienten sollte regelmäßig in angemessenen Abständen eine Bestimmung der Serumelektrolyte durchgeführt werden. Besondere Vorsicht sollte bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulärer Erkrankung walten, bei denen ein starker Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder zerebrovaskulären Insult führen könnte. Bei hypertonen Patienten mit Herzinsuffizienz, mit oder ohne begleitende Niereninsuffizienz, wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet.

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

#### Nierenfunktionsstörung

EnaHEXAL comp sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz erst angewendet werden (Kreatinin-clearance  $< 80$  ml/min und  $> 30$  ml/min), nachdem die Titration von Enalapril die Notwendigkeit der in dieser Formulierung enthaltenen Dosis ergeben hat (siehe Abschnitt 4.2).

Bei einigen hypertonen Patienten mit nicht offensichtlich vorbestehender Nierenerkrankung ist es zu Anstiegen der Harnstoff- und Kreatininspiegel im Blut gekommen, wenn Enalapril gleichzeitig mit einem Diuretikum angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.4, Enalaprilmaleat, Nierenfunktionsstörung; Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörung.). In diesem Fall sollte die Therapie mit EnaHEXAL comp abgebrochen werden. In dieser Situation sollte an die Möglichkeit einer zugrundeliegenden Nierenarterienstenose gedacht werden (siehe Abschnitt 4.4, Enalaprilmaleat, Renovaskuläre Hypertonie.).

#### Hyperkaliämie

Die Kombination von Enalapril mit einem niedrig dosierten Diuretikum schließt die Möglichkeit einer auftretenden Hyperkaliämie nicht aus (siehe Abschnitt 4.4, Enalaprilmaleat, Hyperkaliämie.).

#### Lithium

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

#### Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **Enalaprilmaleat**

### Aortenstenose/Hypertrophe Kardiomyopathie

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

### 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 unter Enalapril-Therapie normalerweise reversibel (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4, Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörung; Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörung).

### Renovaskuläre Hypertonie

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

### Nierentransplantation

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

### Hämodialysepatienten

Enalapril ist nicht für die Behandlung von Patienten mit dialysepflichtigem Nierenversagen angezeigt. Bei Anwendung von High-Flux-Membranen (z. B. AN 69<sup>®</sup>) 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 Antihypertonikum einer anderen Substanzklasse in Betracht zu ziehen.

### Leberinsuffizienz

Selten wurde unter ACE-Hemmer-Behandlung ein Syndrom beobachtet, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt und zu einer fulminanten hepatischen Nekrose und (manchmal) zum Tod führen kann. Der zugrundeliegende Mechanismus 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 medizinisch beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4, Hydrochlorothiazid, Lebererkrankung.).

### Neutropenie/Agranulozytose

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

### Serumkalium/Hyperkaliämie

Ein Anstieg der Serum-Kaliumkonzentration wurde bei manchen Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie einschließlich Enalapril beobachtet. ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Verschlechterung der Nierenfunktion, Alter über 70 Jahre, Diabetes mellitus, interkurrenten Ereignissen, insbesondere Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation,

metabolischer Azidose und bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), oder Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die zu einem Anstieg der Serum-Kaliumwerte führen können (z. B. Heparin, Trimethoprim oder Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol, und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker), zu einer Hyperkaliämie kommen.

Die Anwendung von Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln kann vor allem bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung zu einem erheblichen Anstieg der Kaliumspiegel im Serum führen. Eine Hyperkaliämie kann schwere, mitunter tödliche Arrhythmien herbeiführen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4, Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Hyperkaliämie; Hydrochlorothiazid, Metabolische und endokrine Effekte, und Abschnitt 4.5).

### Hypoglykämie

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

### Überempfindlichkeit/Angioödem

Bei Patienten unter Behandlung mit ACE-Hemmern, einschließlich Enalaprilmaleat, wurde über Angioödeme des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Zunge, der Glottis und/oder des Kehlkopfs berichtet. Diese können jederzeit während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen sollte EnaHEXAL comp sofort abgesetzt und eine geeignete Überwachung eingeleitet werden, um die vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung der Patienten zu gewährleisten. Auch bei Patienten, bei denen nur die Zunge, ohne Atemnot, angeschwollen ist, kann eine längere Beobachtung notwendig sein, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden möglicherweise nicht ausreichend wirksam ist.

Sehr selten wurde über tödliche Verläufe eines Angioödems in Zusammenhang mit Kehlkopfödemen oder Zungenödemen berichtet. Bei Patienten, bei denen die Zunge, die Glottis oder der Kehlkopf beteiligt ist, tritt wahrscheinlich eine Atemwegsobstruktion auf, insbesondere bei Patienten mit einer Operation im Bereich der Atemwege in der Vorgeschichte.

Wenn die Zunge, die Glottis oder der Kehlkopf beteiligt ist und eine Atemwegsobstruktion wahrscheinlich ist, sollte sofort eine Notfalltherapie eingeleitet werden, beispielsweise bestehend aus einer subkutanen Gabe einer Adrenalin-Lösung 1:1000 (0,3 ml bis zu 0,5 ml) und/oder dem Freihalten der Luftwege.

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

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

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis EnaHEXAL comp begonnen werden. Eine Behandlung mit EnaHEXAL comp darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

### 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 Reaktionen können vermieden werden, indem man die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Desensibilisierung zeitweise unterbricht.

## Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese

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

## Husten

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

## Operation/Anästhesie

Enalapril hemmt die Bildung von Angiotensin II und daher ist bei Patienten, die einer größeren Operation unterzogen werden oder eine Anästhesie mit Substanzen, die den Blutdruck senken, erhalten, die Möglichkeit einer Kompensation durch das Renin-Angiotensin-System gehemmt. Sollte es aufgrund dieses Mechanismus zu einer Hypotonie kommen, kann sie durch Volumensubstitution korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

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

## Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3. und 4.6).

## Ethnische Unterschiede

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

## **Hydrochlorothiazid**

### Nierenfunktionsstörung

Thiazide sind bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine geeigneten Diuretika. Ab einer Kreatinin-clearance von 30 ml/min oder niedriger (d. h. bei mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz) sind sie unwirksam (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4, Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörung; Enalaprilmaleat, Nierenfunktionsstörung).

### Lebererkrankung

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortschreitender Lebererkrankung sollten Thiazide mit Vorsicht eingesetzt werden, da bei Patienten mit Lebererkrankungen geringfügige Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt ein hepatisches Koma auslösen können (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4, Enalaprilmaleat, Leberinsuffizienz,).

### Metabolische und endokrine Effekte

Thiazide können die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Möglicherweise ist eine Dosisanpassung von Antidiabetika einschließlich Insulin erforderlich (siehe Abschnitt 4.4, Enalaprilmaleat, Diabetiker).

Eine Therapie mit Thiaziddiuretika kann mit einem Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridspiegel verbunden sein; jedoch wurden unter einer Dosis von 12,5 mg Hydrochlorothiazid nur minimale bzw. gar keine Wirkungen berichtet.

Darüber hinaus wurde in klinischen Studien mit einer Dosis von 6 mg Hydrochlorothiazid keine klinisch signifikante Wirkung auf Glucose-, Cholesterin-, Triglycerid-, Natrium-, Magnesium- oder Kaliumspiegel berichtet.

Bei manchen Patienten wurde die Entwicklung einer Hyperurikämie und/oder Gicht mit einer Thiazidtherapie in Verbindung gebracht. Die hyperurikämische Wirkung scheint dosisabhängig zu sein und ist bei der in EnaHEXAL comp enthaltenen Dosis von 6 mg Hydrochlorothiazid nicht klinisch signifikant. Zusätzlich kann Enalapril die Ausscheidung von Harnsäure im Urin steigern und so die hyperurikämische Wirkung von Hydrochlorothiazid abschwächen.

Wie bei allen Patienten unter diuretischer Therapie sollten in geeigneten Abständen regelmäßig die Serumelektrolyte bestimmt werden.

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

Obwohl es während einer Behandlung mit Thiaziddiuretika zu Hypokaliämie kommen kann, dürfte die gleichzeitige Anwendung von Enalapril die diuretika-induzierte Hypokaliämie vermindern. Das Risiko einer Hypokaliämie ist am höchsten bei Patienten mit Leberzirrhose, Patienten, die eine beschleunigte Diurese durchmachen, Patienten mit unzureichender oraler Aufnahme von Elektrolyten sowie Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Kortikosteroiden oder ACTH (siehe Abschnitt 4.5).

Bei heißem Wetter kann es bei Patienten mit Ödemen zu einer Hyponatriämie kommen. Der Chloridmangel ist normalerweise nur leicht ausgeprägt und in der Regel nicht behandlungsbedürftig.

Thiazide können eine verminderte Kalziumausscheidung im Urin und dadurch eine intermittierende und leichte Erhöhung der Kalziumspiegel im Serum herbeiführen, ohne dass Störungen des Kalzium-Stoffwechsels bekannt sind. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann auch ein Hinweis auf einen latenten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor der Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion abgesetzt werden.

Thiazide können erwiesenermaßen die Ausscheidung von Magnesium im Urin erhöhen, wodurch es zu Hypomagnesiämie kommen kann.

### Dopingkontrollen

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Eine missbräuchliche Anwendung von EnaHEXAL comp zu Dopingzwecken kann die Gesundheit gefährden.

### Überempfindlichkeit

Unter Behandlung mit Thiaziden kann es bei den Patienten zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, sowohl mit als auch ohne Allergien oder Bronchialasthma in der Vorgeschichte. Während der Anwendung von Thiaziden wurde über eine Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes berichtet.

### Akute Kurzsichtigkeit und sekundäres Engwinkelglaukom

Das Sulfonamid Hydrochlorothiazid kann eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die in akuter transients Kurzsichtigkeit und akutem Engwinkelglaukom resultiert. Symptome wie eine akut einsetzende verminderte Sehschärfe oder Augenschmerzen können typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten.

Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen.

Als Erstmaßnahme sollte Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abgesetzt werden. Umgehende medizinische oder operative Behandlungen müssen bei länger anhaltendem erhöhtem Augeninnendruck in Betracht gezogen werden. Risikofaktoren, die die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms begünstigen könnten, schließen eine Allergie gegenüber Sulfonamiden oder Penicillin in der Krankengeschichte ein.

### Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von Hydrochlorothiazid könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die Hydrochlorothiazid einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von Hydrochlorothiazid überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### **Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid**

#### Andere Antihypertonika

Durch die gleichzeitige Anwendung dieser Mittel kann die blutdrucksenkende Wirkung von Enalapril und Hydrochlorothiazid verstärkt werden. Die gleichzeitige Anwendung mit Nitroglycerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter senken.

#### Lithium

Während der gemeinsamen Gabe von Lithium und ACE-Hemmern wurden reversible Erhöhungen der Lithiumkonzentrationen im Serum sowie Toxizität berichtet. Die gleichzeitige Gabe von Thiaziddiuretika kann zu einer weiteren Erhöhung der Lithiumwerte und des Risikos einer Lithiumtoxizität durch ACE-Hemmer führen.

Die Kombination von EnaHEXAL comp mit Lithium wird nicht empfohlen. Falls sich die Kombination als notwendig erweist, sollten die Lithiumspiegel im Serum sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) einschließlich COX-2-Inhibitoren

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) einschließlich COX-2-Inhibitoren können die Wirksamkeit von Diuretika und anderen antihypertensiven Arzneimitteln vermindern. Daher kann die blutdrucksenkende Wirkung von Angiotensin II Rezeptor-Antagonisten, ACE-Hemmern oder Diuretika durch nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) einschließlich COX-2-Inhibitoren abgeschwächt sein.

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR (einschließlich COX-2-Inhibitoren) und Angiotensin II Rezeptor-Antagonisten oder ACE-Hemmern haben eine additive Wirkung auf den Anstieg der Kaliumwerte im Serum und können zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Wirkungen sind in der Regel reversibel. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. ältere Patienten oder Patienten mit Volumenmangel, darunter Patienten unter Diuretika-Therapie) kann selten ein akutes Nierenversagen auftreten. Bei Patienten mit gefährdeter Nierenfunktion sollte die Kombination daher nur mit Vorsicht angewendet werden.

### **Enalaprilmaleat**

#### Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Satzersatzmittel

ACE-Hemmer mildern den durch Diuretika induzierten Kaliumverlust. Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Enalapril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg der Kaliumwerte im Serum führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Enalapril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Enalapril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung aufgrund einer gesicherten Hypokaliämie angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter häufiger Überprüfung der Kaliumwerte im Serum erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

#### Heparin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

#### Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

Eine vorangehende Behandlung mit hoch dosierten Diuretika kann bei Behandlungsbeginn mit Enalapril zu einem Volumenmangel und der Gefahr eines Blutdruckabfalls führen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Die blutdrucksenkende Wirkung kann durch das Absetzen des Diuretikums, Erhöhung des Volumens oder der Salzaufnahme vermindert werden.

### Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) mit ACE-Hemmern, Angiotensin II Rezeptor-Antagonisten 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 Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

### Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika

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

### Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern abschwächen (siehe Abschnitt 4.5).

### Antidiabetika

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

### Alkohol

Alkohol steigert den blutdrucksenkenden Effekt von ACE-Hemmern.

### Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und Betablocker

Enalapril kann ohne Bedenken gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (in kardiologischen Dosen), Thrombolytika und Betablockern angewendet werden.

### Gold

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

### Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

### **Hydrochlorothiazid**

#### Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

Thiazide können die Ansprechbarkeit auf Tubocurarin erhöhen.

#### Alkohol, Barbiturate oder Opioid-Analgetika

Eine Verstärkung der orthostatischen Hypotonie kann auftreten.

#### Antidiabetika (orale Mittel und Insulin)

Eine Dosisanpassung des Antidiabetikums kann erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### Cholestyramin und Colestipol-Harze

Bei gleichzeitiger Anwendung von anionischen Austauschharzen wird die Resorption von Hydrochlorothiazid verringert. Einzeldosen von entweder Cholestyramin 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)

Das Risiko einer Torsade de pointes ist erhöht.

## Digitalisglykoside

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

## Kortikosteroide, ACTH

Der Elektrolytverlust ist verstärkt, insbesondere Hypokaliämie.

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

Hydrochlorothiazid kann einen Kalium- und/oder Magnesiumverlust erhöhen.

## Pressorische Amine (z. B. Noradrenalin)

Die Wirkung von Katecholaminen kann vermindert sein (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

## **Kinder und Jugendliche**

Studien zu Wechselwirkungen wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

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

### **Schwangerschaft**

#### Enalapril

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

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Bei Müttern kam es zu Oligohydramnion, vermutlich als Manifestation der verminderten fetalen Nierenfunktion, und dies kann zu einer Kontraktur der Gliedmaßen, kraniofazialen Deformationen oder einer Lungenhypoplasie führen. Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### Hydrochlorothiazid

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

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

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

Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

## **Stillzeit**

### Enalapril

Einige wenige pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen von EnaHEXAL comp in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von EnaHEXAL comp 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 EnaHEXAL comp bei stillenden Müttern erwogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter als notwendig erachtet wird und der Säugling sorgfältig hinsichtlich jeglicher Nebenwirkungen überwacht wird.

### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von EnaHEXAL comp während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn EnaHEXAL comp während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

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

Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen muss beachtet werden, dass gelegentlich Schwindel oder Ermüdung auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

EnaHEXAL comp wird im Allgemeinen gut vertragen. Die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen waren in der Regel leicht und vorübergehend und benötigten in den meisten Fällen keine Unterbrechung der Therapie.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während klinischer Studien mit Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid waren Kopfschmerzen und Husten.

In klinischen Studien oder nach der Markteinführung wurde über die folgenden Nebenwirkungen von Enalapril plus Hydrochlorothiazid, Enalapril allein oder Hydrochlorothiazid allein berichtet:

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)#
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie (einschließlich aplastischer und hämolytischer Anämie)	Neutropenie, Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarksdepression, Leukopenie, Panzytopenie, Lymphadenopathie, Autoimmunkrankheiten		
Endokrine Erkrankungen						Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypokaliämie, Erhöhung der Cholesterin- und Triglycerid-Werte, Hyperurikämie	Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypomagnesiämie, Gicht**	Anstieg des Blutzuckerspiegels	Hyperkalzämie (siehe Abschnitt 4.4)	
Psychiatrische Erkrankungen		Depression	Verwirrheitszustände, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Libidoverlust**	verändertes Träumen, Schlafstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Synkope, Geschmacksstörungen	Parästhesien, Vertigo,	Parese (aufgrund von Hypokaliämie)		
Augenerkrankungen	verschwommenes Sehen					akutes Engwinkelglaukom
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths			Tinnitus			
Herzkrankungen		Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie	Palpitationen, Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärer Insult*, vermutlich infolge eines übermäßigen Blutdruckabfalls bei			

Organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
			Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)			
Gefäßerkrankungen	Schwindel		Flush	Raynaud-Syndrom		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Dyspnoe	Rhinorrhö, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma	Lungeninfiltrate, Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem), Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Diarrhoe, Bauchschmerzen	Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Anorexie, Reizmagen, Mundtrockenheit, peptischer Ulkus, Flatulenz**	Stomatitis/aphthöse Ulzerationen, Glossitis	intestinales Angioödem	
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberversagen, hepatische Nekrose (möglicherweise letal), Hepatitis (hepatozellulär oder cholestatisch), Gelbsucht, Cholezystitis (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Cholelithiasis)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag (Exanthem); Überempfindlichkeit/ Angioödem: Angioödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4)	Diaphoresse, Pruritus, Urtikaria, Alopezie	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Purpura, kutaner Lupus erythematoses, 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 Leu-

Organklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
						kozytose. Hautausschlag, Photosensibilität oder andere dermatologische Manifestationen können auftreten.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelkrämpfe***	Arthralgie**			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen, Proteinurie	Oligurie, interstitielle Nephritis		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Impotenz	Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Schmerzen im Brustkorb, Müdigkeit	Unwohlsein, Fieber			
Untersuchungen		Hyperkaliämie, Anstieg des Serumkreatinins	Anstieg des Serumharnstoffs, Hyponatriämie	Anstieg der Leberenzyme, Anstieg des Serumbilirubins		

# Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

\* Die Inzidenzraten sind vergleichbar in Placebogruppe und Verumgruppe in klinischen Studien.

\*\* wurde nur bei Hydrochlorothiazid-Dosen von 12,5 mg und 25 mg beobachtet.

\*\*\* Die Häufigkeit der Muskelkrämpfe als „häufig“ trifft für Hydrochlorothiazid-Dosen von 12,5 mg und 25 mg zu, während die Häufigkeit dieses Ereignisses bei Hydrochlorothiazid-Dosen von 6 mg „gelegentlich“ ist.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
 Abt. Pharmakovigilanz  
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
 D-53175 Bonn  
 Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Zur Behandlung einer Überdosierung von Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid liegen keine spezifischen Informationen vor. Die Therapie erfolgt symptomatisch und unterstützend. Die Behandlung mit EnaHEXAL comp ist abzubrechen und der Patient engmaschig zu überwachen. Als Maßnahmen werden vorgeschlagen: induziertes Erbrechen, Verabreichung von Aktivkohle und Laxantien bei erst kurz zurückliegender Einnahme sowie Korrektur einer Dehydratation, Elektrolytentgleisung und Hypotonie mittels etablierter Verfahren.

##### **Enalaprilmaleat**

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

Die empfohlene Therapie einer Überdosierung besteht in einer intravenösen Infusion von isotonischer Kochsalzlösung. Im Fall einer Hypotonie ist der Patient in Schocklagerung zu verbringen. Falls verfügbar, kann auch eine Therapie mit einer Angiotensin-II-Infusion und/oder einer intravenösen Katecholamin-Infusion in Betracht gezogen werden. Liegt die Einnahme erst kurze Zeit zurück, sind Maßnahmen zur Elimination von Enalaprilmaleat zu treffen (z. B. Erbrechen, Magenspülung, Anwendung von Adsorbentien und Natriumsulfat). Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei therapierefraktärer Bradykardie ist ein Schrittmacher indiziert. Die Vitalzeichen, Elektrolyt- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum sind kontinuierlich zu überwachen.

##### **Hydrochlorothiazid**

Die am häufigsten zu beobachtenden Anzeichen und Symptome sind durch Elektrolytverluste (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydratation infolge starker Diurese bedingt. Falls gleichzeitig auch Digitalis eingenommen wurde, können Herzrhythmusstörungen durch die Hypokaliämie verstärkt werden.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, ACE-Inhibitor, Kombination, ACE-Inhibitor und Diuretikum  
ATC-Code: C09BA02

EnaHEXAL comp ist eine Zubereitung aus einem ACE-Hemmer (Enalaprilmaleat) und einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid), welche wirksam in der Behandlung des Bluthochdrucks ist. Das Angiotensin-konvertierende Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-Dipeptidase, die die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisches Substanz Angiotensin II katalysiert. Nach der Resorption wird Enalapril zu dem ACE-Hemmstoff Enalaprilat hydrolysiert, welches ACE inhibiert. Die Hemmung des ACE hat eine Abnahme der Plasmakonzentration von Angiotensin II zur Folge. Dadurch nimmt die Reninaktivität im Plasma zu (durch Wegfall der negativen Rückkoppelung auf die Reninfreisetzung), die Aldosteronsekretion nimmt ab.

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum und ein Antihypertensivum, dass die Plasmareninaktivität steigert. Der Wirkmechanismus des antihypertensiven Effekts der Thiazide ist nicht bekannt. Normalerweise beeinflusst Hydrochlorothiazid den normalen Blutdruck nicht.

EnaHEXAL comp zeigt antihypertensive sowie diuretische Wirkungen. Enalapril und Hydrochlorothiazid sind in der Behandlung des Bluthochdrucks allein oder in Kombination eingesetzt worden. Obwohl 6 mg Hydrochlorothiazid allein keinen signifikanten klinischen blutdrucksenkenden Effekt im Vergleich zu Placebo bewirkt, wurde mit 6 mg Hydrochlorothiazid in Kombination mit Enalapril ein klinischer synergistischer Effekt auf den Blutdruck erreicht. Die blutdrucksenkende Wirkung ist signifikant größer als die, die bei Monotherapie mit Enalapril. Ferner war die antihypertensive Wirkung von Enalapril und Hydrochlorothiazid über mindestens 24 Stunden anhaltend.

ACE ist identisch mit Kininase II. Entsprechend kann Enalapril auch den Abbau von Bradykinin, einem starken gefäßerweiternden Peptid, blockieren. Welche Rolle dieser Mechanismus für die therapeutischen Wirkungen von Enalapril spielt, muss noch aufgeklärt werden.

## **Wirkmechanismus**

Man nimmt an, dass die blutdrucksenkende Wirkung von Enalapril hauptsächlich durch eine Unterdrückung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems stattfindet; dennoch wirkt Enalapril auch bei Patienten mit Niedrig-Renin-Hypertonie.

## **Pharmakodynamische Wirkungen**

Die Verabreichung von Enalapril an Patienten mit Bluthochdruck bewirkt eine Blutdrucksenkung sowohl im Liegen als auch im Stehen, ohne deutlichen Anstieg der Herzfrequenz.

Eine symptomatische orthostatische Hypotonie ist selten. Bei manchen Patienten kann es einige Wochen dauern bis die Behandlung zu einer optimalen Blutdrucksenkung führt. Ein plötzliches Absetzen von Enalapril ging nicht mit einem schnellen Blutdruckanstieg einher.

Die Hemmung der ACE-Aktivität wird in der Regel 2 bis 4 Stunden nach oraler Gabe einer Einzeldosis Enalapril wirksam. Die blutdrucksenkende Wirkung setzte normalerweise nach einer Stunde ein; die maximale Blutdrucksenkung wurde 4 bis 6 Stunden nach der Verabreichung erreicht. Die Wirkdauer ist dosisabhängig. Jedoch hat sich gezeigt, dass die blutdrucksenkenden und hämodynamischen Wirkungen bei empfohlenen Dosierungen mindestens 24 Stunden bestehen bleiben.

In hämodynamischen Studien mit Patienten mit essentieller Hypertonie war die Blutdrucksenkung begleitet von einer Abnahme des peripheren arteriellen Widerstands, einem Anstieg des Herzminutenvolumens und wenig oder keiner Veränderung der Herzfrequenz. Nach der Verabreichung von Enalapril kam es zu einer verstärkten Nierenperfusion; die glomeruläre Filtrationsrate war unverändert. Es gab keine Anzeichen einer Natrium- oder Wasserretention. Bei Patienten, die vor der Therapie eine niedrige glomeruläre Filtrationsrate hatten, stieg diese jedoch normalerweise an.

Die Bluthochdruckbehandlung mit Enalapril führt zu einer signifikanten Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophy mit Erhalt der linksventrikulären systolischen Leistungsfähigkeit.

Der Effekt der fixen Wirkstoffkombination von Enalapril und Hydrochlorothiazid in Bezug auf Morbidität und Mortalität wurde nicht untersucht.

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).

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe Hydrochlorothiazid-Dosierung  $\geq 50.000$  mg kumulativ) war assoziiert mit einer

bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95 % Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95 % Konfidenzintervall: 3,68-4;31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber Hydrochlorothiazid: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95 % Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Gabe wird Enalapril rasch resorbiert; maximale Serumkonzentrationen werden innerhalb einer Stunde erreicht. Auf Grundlage der Wiederfindungsrate im Harn beträgt die Resorption von Enalapril aus dem oral verabreichten Enalaprilmaleat etwa 60 %. Die Resorption von oralem Enalapril wird durch die Anwesenheit von Nahrung im Gastrointestinaltrakt nicht beeinflusst.

Nach der Resorption wird oral verabreichtes Enalapril schnell und umfassend zu Enalaprilat, einem wirksamen Hemmstoff des Angiotensin-konvertierenden Enzyms, hydrolysiert. Maximale Serumkonzentrationen von Enalaprilat werden 3 bis 4 Stunden nach einer oralen Gabe von Enalaprilmaleat erreicht. Das Serumkonzentrationsprofil von Enalaprilat zeigt eine verlängerte terminale Phase offensichtlich entsprechend mit der Bindung an ACE. In Personen mit normaler Nierenfunktion wurde die Steady-State-Serumkonzentration von Enalaprilat nach 4-tägiger Behandlung erreicht.

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid relativ schnell resorbiert. Die Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid variiert zwischen 60 und 80 %. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{max}$ ) liegt zwischen 1,5 und 5 Stunden, mit einem Mittelwert von etwa 4 Stunden.

### Verteilung

Das Ausmaß der Resorption und Hydrolyse von Enalapril sind ähnlich für die verschiedenen Dosen über den empfohlenen therapeutischen Bereich.

Bei allen therapeutisch relevanten Konzentrationen ist die Bindung von Enalapril an menschliche Plasmaproteine nicht höher als 60 %.

Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt etwa 40 %. Die mittlere Plasmahalbwertszeit bei nüchternen Personen wurde mit 5 bis 15 Stunden angegeben.

### Biotransformation

Abgesehen von der Umwandlung in Enalaprilat gibt es keine Anzeichen eines bedeutsamen Metabolismus von Enalapril.

Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert.

### Elimination

Enalaprilat wird überwiegend über die Niere ausgeschieden. Hauptbestandteile im Harn sind Enalaprilat, das etwa 40 % der Dosis repräsentiert, und unverändertes Enalapril (etwa 20 %).

Hydrochlorothiazid wird rasch über die Nieren eliminiert. Mindestens 61 % der oralen Dosis wird innerhalb 24 Stunden unverändert ausgeschieden.

### Nierenfunktionsstörung

Die Enalapril- und Enalaprilatexposition ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz erhöht. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance 40-60 ml/min) war nach Verabreichung von 5 mg einmal täglich die AUC von Enalaprilat im Steady-State etwa 2-mal größer als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-clearance  $\leq$  30 ml/min) war die AUC etwa 8-mal größer. Bei einer Niereninsuffizienz in diesem Stadium ist die effektive Halbwertszeit von Enalaprilat nach Verabreichung mehrfacher Dosen Enalaprilmaleat verlängert; das Erreichen des Steady-state ist verzögert (siehe Abschnitt 4.2, Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion).

Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden. Die Dialyseclearance beträgt 62 ml/min.



## Stillzeit

Nach oraler Verabreichung von Einzeldosen zu 20 mg bei fünf Frauen postpartum betrug der Spitzenwert der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch nach vier bis sechs Stunden im Durchschnitt 1,7 µg/L (Bereich 0,54 bis 5,9 µg/L). Auch zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb von 24 Stunden betrug 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, betrug 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).

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und kanzerogenem Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Entsprechend den Studien zur Reproduktionstoxizität hat Enalapril keine Auswirkungen auf die Fertilität und die Reproduktionsleistung von Ratten und wirkt nicht teratogen. In einer Studie, in der weibliche Ratten vor der Paarung und während der Gestationszeit Enalapril erhielten, kam es während der Säugeperiode zu einer erhöhten Todesrate bei den Jungtieren.

Der Stoff passiert die Plazenta und geht in die Muttermilch über.

Die Klasse der Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms wirkt nachweislich fetotoxisch (Schädigung oder Tod des Feten verursachend), wenn sie im 2. oder 3. Trimenon gegeben werden.

Hydrochlorothiazid passiert die Plazenta, aber nicht die Blut-Hirn-Schranke.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Lactose-Monohydrat
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
- Maisstärke
- Natriumhydrogencarbonat
- 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-Blister verpackt und in eine Faltschachtel eingeschoben.

Packungen mit 30, 50 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.



## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hexal AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Telefon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-1290  
E-Mail: medwiss@hexal.com

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

60435.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. November 2004  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Mai 2009

## **10. STAND DER INFORMATION**

Januar 2019

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig