

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

RENACOR®

Enalaprilmaleat 10 mg, Hydrochlorothiazid 25 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 10 mg Enalaprilmaleat und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

RENACOR enthält Lactose-Monohydrat (140,1 mg pro Tablette) und Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Die Tablette ist mit einer Bruchrille versehen. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie. RENACOR ist indiziert bei Patienten, deren Blutdruck mit Enalapril¹ allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Grundsätzlich sollte die Behandlung des Bluthochdrucks mit einem Einzelwirkstoff in niedriger Dosierung (einschleichend) begonnen werden.

Die Gabe der fixen Kombination RENACOR wird erst nach vorangegangener individueller Dosiseinstellung (Dosistitration) mit den Einzelsubstanzen (d.h. Enalapril und Hydrochlorothiazid) empfohlen. Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Dosierung

Die übliche tägliche Dosierung beträgt bei den Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung angezeigt ist:

1 Tablette RENACOR (entsprechend 10 mg Enalaprilmaleat und 25 mg Hydrochlorothiazid) täglich.

Hinweis:

¹ Im Allgemeinen ist bei Nennung von Enalapril der Wirkstoff Enalaprilmaleat gemeint.

Da es bei der Umstellung von der Enalapril-Monotherapie auf die Kombination RENACOR insbesondere bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z.B. nach Erbrechen, Diarrhö, Diuretikavorbehandlung), schwerer Herzinsuffizienz, schwerer oder renaler Hypertonie zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen kann, sind diese Patienten etwa 8 Stunden zu überwachen.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 – 60 ml/min) und älteren Patienten (älter als 65 Jahre):

Die Dosiseinstellung ist besonders sorgfältig vorzunehmen (Titration der Einzelkomponenten).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kommt es möglicherweise zu einer stärkeren Blutdrucksenkung durch RENACOR als bei jüngeren Patienten, da bei älteren Patienten häufiger eine Nierenfunktionseinschränkung vorliegt als bei jüngeren Patienten. Deshalb sollte die Dosierung für ältere Patienten entsprechend angepasst werden. Bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder darüber wird eine Überwachung von Blutdruck und Nierenfunktion empfohlen.

Kinder

Da die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit einer Anwendung von RENACOR bei Kindern nicht ausreichend belegt ist, wird die Behandlung von Kindern mit RENACOR nicht empfohlen.

Art und Dauer der Anwendung

Die Einnahme von RENACOR kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die angegebene Tagesmenge sollte mit reichlich Flüssigkeit morgens eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Enalapril oder andere ACE-Hemmer, Thiazide und Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktion beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- anamnestisch bekanntes angioneurotisches Ödem (z.B. infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie) sowie hereditäres/idiopathisches angioneurotisches Ödem (siehe auch Abschnitt 4.4)
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) oder bei Dialysepatienten
- klinisch relevante Elektrolytstörungen (Hyperkalzämie, Hyponatriämie, Hypokaliämie)
- schwere Leberfunktionsstörung (Präkoma/Coma hepaticum)
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Enalapril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid

Hypotonie und Störung des Elektrolyt- und Wasserhaushalts

Bei unkomplizierter Hypertonie wird selten eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Bei hypertonen Patienten kommt es unter Therapie mit RENACOR eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z.B. aufgrund einer Diuretikatherapie, salzarter Ernährung, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte sollte bei solchen Patienten in geeigneten Abständen erfolgen. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz – mit oder ohne Niereninsuffizienz – wurden symptomatische Hypotonien beobachtet. Insbesondere Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz, die als Ausdruck des Schweregrades ihrer Erkrankung eine Therapie mit hohen Dosen Schleifendiuretika, eine Hyponatriämie oder Nierenfunktionseinschränkungen aufweisen, können davon betroffen sein. Bei diesen Patienten ist die Behandlung unter ärztlicher Überwachung einzuleiten und im weiteren Verlauf immer dann engmaschig zu überwachen, wenn die Dosis von Enalapril und/oder des Diuretikums neu eingestellt wird. Ähnlich ist auch bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulärer Erkrankung vorzugehen, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder einem zerebralen Insult führen könnte.

Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in eine liegende Position gebracht werden und gegebenenfalls eine intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung erhalten. Ein vorübergehender Blutdruckabfall stellt für die weitere Behandlung keine Gegenanzeige dar, die im Allgemeinen problemlos fortgesetzt werden kann, sobald der Blutdruck nach Volumensubstitution angestiegen ist.

Nierenfunktionsstörung

RENACOR sollte nicht Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min und > 30 ml/min) verordnet werden, bis eine Dosistitration von Enalapril die Notwendigkeit der im Kombinationspräparat enthaltenen Dosis ergeben hat (siehe Abschnitt 4.2).

Bei manchen Hypertonikern ohne offensichtlich vorbestehende Nierenerkrankung kann es unter der Kombination von Enalapril mit einem Diuretikum zum Anstieg von Serumharnstoff und –Kreatinin kommen (siehe Abschnitt 4.4 unter Hydrochlorothiazid, Eingeschränkte Nierenfunktion). In diesen Fällen ist die Therapie mit RENACOR abzusetzen und an eine möglicherweise zugrunde liegende Nierenarterienstenose zu denken (siehe Abschnitt 4.4 unter Enalaprilmaleat, Renovaskuläre Hypertonie).

Hyperkaliämie

Die Anwendung von Arzneimittel, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie hervorrufen können, kann in Verbindung mit Hydrochlorothiazid-haltigen Kombinationsarzneimitteln zu einer schwerwiegenden Hyperkaliämie führen.

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

Lithium

Die Kombination von Lithium mit Enalapril und Diuretika wird im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 unter Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid, Lithium).

Enalaprilmaleat

Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

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

Nierenfunktionsstörung

Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zugrunde liegender Nierenerkrankung, 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 im Allgemeinen reversibel.

Renovaskuläre Hypertonie

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

Nierentransplantation

Hinsichtlich der Behandlung von Patienten, die sich kürzlich einer Nierentransplantation unterzogen haben, liegen für Enalapril keine Erfahrungen vor. Daher wird die Behandlung mit Enalapril für diese Patienten nicht empfohlen.

Leberversagen

Selten wurde unter ACE-Hemmer-Behandlung ein Syndrom beobachtet, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt und bis zur fulminanten hepatischen Nekrose (manchmal mit letalem Ausgang) fortschreitet. Der Pathomechanismus dieses Syndroms ist unklar. Patienten, die unter ACE-Hemmern einen Ikterus oder einen deutlichen Anstieg der Leberenzyme entwickeln, müssen den ACE-Hemmer absetzen und entsprechend behandelt werden.

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 Kollagenose 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 Antibiotikatherapie ansprachen. Wenn Enalapril bei solchen Patienten angewendet wird, ist eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl angeraten und die Patienten sollten angewiesen werden, ihrem Arzt alle Anzeichen einer Infektion zu berichten.

Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem

Ein angioneurotisches Ödem mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurde unter ACE-Hemmern einschließlich Enalapril berichtet. Dies kann zu jedem Zeitpunkt während der Therapie auftreten. In solchen Fällen ist Enalapril sofort abzusetzen. Der Patient ist sorgfältig zu überwachen, um eine vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung sicherzustellen. Auch in jenen Fällen, in denen die Schwellung auf die Zunge begrenzt ist, ohne Atembeschwerden zu verursachen, sollten die Patienten gegebenenfalls länger

beobachtet werden, da eine Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden unzureichend sein kann.

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

Im Vergleich mit Patienten nicht schwarzer Hautfarbe wurde bei Patienten schwarzer Hautfarbe eine höhere Inzidenz von Angioödemem unter ACE-Hemmern berichtet.

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

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 Enalapril begonnen werden. Eine Behandlung mit Enalapril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitt 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 anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen können vermieden werden, indem man die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese zeitweise unterbricht.

Hämodialysepatienten

Bei Anwendung von High-Flux-Membranen (z.B. AN69^o) 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. (siehe Abschnitt 4.3.)

Diabetiker

Bei diabetischen Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollten im ersten Monat einer ACE-Hemmer-Therapie engmaschige Blutzuckerkontrollen erfolgen (siehe Abschnitt 4.5 unter Antidiabetika).

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 Differenzialdiagnose des Hustens in Betracht gezogen werden.

Operation/Anästhesie

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

Hyperkaliämie

Ein Anstieg der Serumkaliumkonzentration wurde bei manchen Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie einschließlich Enalapril beobachtet. Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie schließen Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, gleichzeitige Therapie mit kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparaten oder kaliumhaltiger Salzsubstitution sowie gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg der Serumkaliumwerte führen können (z.B. Heparin) ein. Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal auch letale Arrhythmien verursachen. Ist die gleichzeitige Anwendung mit einer der o.g. Substanzen angezeigt, sollte diese mit Vorsicht und unter regelmäßiger Überwachung der Serumkaliumwerte erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Serumkalium

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 einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmitteln), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. 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 4.5).

Ethnische Unterschiede

Wie andere ACE-Hemmer senkt Enalapril offenbar bei Patienten 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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 - 60 ml/min) darf RENACOR nur nach sehr kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung und unter sorgfältiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden.

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Thiazide sollten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fortschreitender Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden, da geringfügige Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt ein hepatisches Koma auslösen können (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4 unter Enalaprilmaleat, Leberversagen).

Metabolische und endokrine Effekte

Thiazidtherapie kann die Glucosetoleranz beeinträchtigen. Bei Diabetikern ist möglicherweise eine Dosisanpassung von Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Substanzen erforderlich. Ein latenter Diabetes mellitus kann während der Thiazidtherapie manifest werden.

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

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

Störungen im Elektrolythaushalt

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

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

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

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

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

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

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 (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ 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 HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Doping-Test

Das in diesem Arzneimittel enthaltene Hydrochlorothiazid könnte ein positives Analysenergebnis in einem Doping-Test hervorrufen.

Schwangerschaft

Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Hydrochlorothiazid unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann.

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte RENACOR abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Sonstige

Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Patienten mit oder ohne Allergien oder Bronchialasthma in der Anamnese auftreten. Eine mögliche Verstärkung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes wurde berichtet.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten RENACOR nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid

Andere Antihypertensiva

Werden solche Arzneimittel gleichzeitig mit Enalapril und Hydrochlorothiazid angewandt, ist mit einer Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung zu rechnen. Die gleichzeitige Anwendung mit Nitroglyzerin und anderen Nitraten oder Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter senken.

Lithium

Unter der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und Lithium wurden reversible Anstiege der Serumlithiumkonzentrationen und toxische Effekte berichtet. Eine gleichzeitige Therapie mit Thiaziddiuretika kann die Serumlithiumkonzentrationen und damit das Risiko einer Lithium-Toxizität unter einer ACE-Hemmer-Therapie erhöhen. Die Anwendung von RENACOR mit Lithium wird deshalb nicht empfohlen; sollte diese Kombination aber erforderlich sein, sind die Serumlithiumkonzentrationen sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht steroidale Antiphlogistika (NSAR)

Die Therapie mit NSAR kann die antihypertensive Wirkung eines ACE-Hemmers abschwächen oder die diuretischen, natriuretischen und antihypertensiven Wirkungen von Diuretika vermindern.

NSAR und ACE-Hemmer wirken bezüglich des Anstiegs von Serumkalium additiv und können so zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Effekte sind gewöhnlich reversibel. Selten kann es auch zu akutem Nierenversagen kommen, insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion z.B. bei älteren oder dehydrierten Patienten.

Trimethoprim/sulfamethoxazol

Neben anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie hervorrufen können, kann Trimethoprim/sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) bei gleichzeitiger Anwendung mit Hydrochlorothiazid-haltigen Kombinationsarzneimitteln zu einer klinischen relevanten Hyperkaliämie führen.

Enalaprilmaleat

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

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

Trizyklische Antidepressiva/Neuroleptika/Anästhetika/Narkotika

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

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern abschwächen.

Antidiabetika

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

Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und Betablocker

Enalapril kann gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (in zur kardiovaskulären Prophylaxe geeigneten 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 (Natriumaurothiamalat) 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 Abschnitt 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).

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Enalapril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums 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 die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

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.

Hydrochlorothiazid

Antihypertensiva (z.B. andere Diuretika, Beta-Rezeptorenblocker), Nitrate, Vasodilatoren, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Alkohol
Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von Hydrochlorothiazid

Analgetika, Antiphlogistika, Salicylsäurederivate, Indometacin, andere nicht steroidale Antirheumatika (NSAR)

Abschwächung der antihypertensiven und diuretischen Wirkung, bei hoch dosierter Salicylateinnahme Verstärkung der toxischen Wirkung von Salicylaten auf das ZNS. Insbesondere bei Hypovolämie kann ein akutes Nierenversagen ausgelöst werden.

Kochsalz

Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung

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

Erhöhte Kalium- und/oder Magnesiumverluste

Verlängerung des QT-Intervalls (z. B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron, Sotalol)
Erhöhtes Risiko für ventrikuläre Tachykardien vom Torsades-de-Pointes-Typ

Digitalisglykoside

Wirkungen und Nebenwirkungen von Digitalisglykosiden können bei gleichzeitiger Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie verstärkt werden.

Katecholamine (z.B. Epinephrin)

Wirkungsabschwächung durch Hydrochlorothiazid

Hypnotika, Narkotika, Anästhetika

Verstärkter Blutdruckabfall (Information des Anästhesisten über die Therapie mit RENACOR)

Allopurinol, Immunsuppressiva, systemische Kortikoide, Procainamid

Abnahme der Leukozytenzahl im Blut, Leukopenie

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

Verstärkte Knochenmarkstoxizität (insbesondere Granulozytopenie)

Orale Antidiabetika (z.B. Sulfonylharnstoff, Biguanide), Insulin und harnsäuresenkende Arzneimittel

Wirkungsabschwächung durch Hydrochlorothiazid

Colestyramin und Colestipol

Verminderte Absorption von Hydrochlorothiazid

Muskelrelaxanzien vom Curaretyp

Verstärkung oder Verlängerung der muskelrelaxierenden Wirkung durch Hydrochlorothiazid (Information des Anästhesisten über die Therapie mit RENACOR)

Methyldopa

Einzelfälle von Hämolyse durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Die Anwendung von ACE-Hemmern und Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

ACE-Hemmer

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) haben kann (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nieren und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 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 Thrombozytopenie kommen.

Aufgrund 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.

Stillzeit:

RENACOR ist in der Stillzeit kontraindiziert. Sowohl Enalapril als auch Hydrochlorothiazid werden mit der Muttermilch ausgeschieden.

Während der Stillzeit wurde bei stillenden Müttern im Zusammenhang mit Thiaziden eine Abnahme oder sogar eine Hemmung der Laktation beobachtet. Aufgrund der Möglichkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen beim gestillten Säugling muss entschieden werden, ob abgestillt oder die Behandlung beendet wird.

Wenn die Anwendung von RENACOR als notwendig erachtet wird, sollte daher abgestillt werden.

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemen und Häufigkeit gegliedert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad dargestellt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), sehr selten ($\geq 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems:

Gelegentlich: Anämie (einschließlich aplastische und hämolytische Anämie auch im Zusammenhang mit G-6-PDH-Mangel).

Selten: Neutropenie, Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarksdepression, Leukopenie, Panzytopenie, Lymphknotenschwellung, Autoimmunkrankheiten.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Hypokaliämie, Anstieg der Werte von Cholesterin, Triglyzeriden, Hyperurikämie (bis hin zum Gichtanfall).

- Gelegentlich: Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4 unter Enalaprilmaleat, Diabetiker; Hydrochlorothiazid, Metabolische und endokrine Effekte), Hypomagnesiämie.
- Selten: Hyperglykämie, Glykosurie.
- Sehr selten: Hyperkalzämie (siehe Abschnitt 4.4 unter Hydrochlorothiazid, Metabolische und endokrine Effekte).

Der Bestandteil Hydrochlorothiazid kann, insbesondere bei langfristiger kontinuierlicher Anwendung, häufig zu Störungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, insbesondere zu Hypokaliämie und Hyponatriämie, ferner aber auch zu Hypermagnesiurie, Hypomagnesiämie, Hypochlorämie und Hyperkalzämie führen. Als Folge der Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln.

Erkrankungen des Nervensystems:

- Häufig: Kopfschmerzen, Depression.
- Gelegentlich: Verwirrheitszustände und Konvulsionen infolge von Dehydratation und exzessiver Diurese, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, verminderte Libido, periphere Neuropathie mit Parästhesien, Vertigo.
- Selten: verändertes Träumen, Schlafstörungen, Benommenheit, Paresen und Muskelschwäche (aufgrund von Hypokaliämie).

Augenerkrankungen:

- Sehr häufig: Verschwommensehen.
- Selten: Einschränkung der Bildung von Tränenflüssigkeit.
- Nicht bekannt: Aderhauterguss.

Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths:

- Gelegentlich: Tinnitus.

Erkrankungen des Herzens und der Gefäße:

- Sehr häufig: Schwindel.
- Gelegentlich: Hypotonie (einschließlich orthostatische Hypotonie), Synkope, Schmerzen im Brustkorb, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie.
- Gelegentlich: orthostatische Hypotonie, Palpitationen, Myokardinfarkt oder zerebraler Insult, vermutlich infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei hochgefährdeten Patienten (siehe Abschnitt 4.4).
- Selten: Raynaud-Phänomen, Thrombosen und Embolien (infolge von Hämokonzentration - insbesondere bei älteren Patienten oder bei Vorliegen von Venenerkrankungen), Vaskulitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:

- Sehr häufig: trockener Reizhusten.
- Häufig: Dyspnoe.
- Gelegentlich: Rhinorrhoe, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma.
- Selten: pulmonale Infiltrate, Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem mit Schocksymptomatik), Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie.
- Sehr selten: Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:

Sehr häufig: Übelkeit.
 Häufig: Diarrhö, Bauchschmerzen, Geschmacksveränderung (vorübergehender Geschmacksverlust).
 Gelegentlich: Blähungen, Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Appetitlosigkeit, Magenreizung, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus.
 Selten: Stomatitis/apthöse Ulzerationen, Glossitis.
 Sehr selten: intestinales Angioödem.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Leberversagen, hepatische Nekrose (auch letal), Hepatitis – hepatozellulär oder cholestatisch, cholestatischer Ikterus, Cholezystitis (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Cholelithiasis).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Ausschlag (Exanthem), Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem: angioneurotisches Ödem mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
 Gelegentlich: Diaphoresis, Pruritus, Urtikaria, Alopezie.
 Selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Purpura, kutaner Lupus erythematodes, Erythroderma.

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

Psoriasiforme Hautveränderungen und Onycholyse wurden unter ACE-Hemmer-Therapie beobachtet.

Nicht bekannt: Pemphigus, Pemphigoid

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Gelegentlich: Muskelkrampf.

Funktionsstörungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Nierenfunktionsstörung, Nierenversagen (infolge von Hypovolämie), Proteinurie.
 Selten: Oligurie, interstitielle Nephritis.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich: Impotenz.
 Selten: Gynäkomastie.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Nicht bekannt: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Schwäche.
Häufig: Müdigkeit.
Gelegentlich: Flush, Unwohlsein, Fieber.

Untersuchungen:

Häufig: Hyperkaliämie, Anstieg von Serumkreatinin.
Gelegentlich: Anstieg von Serumharnstoff, Hyponatriämie.
Selten: Anstieg der Leberenzyme, Anstieg von Serumbilirubin.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es steht keine spezielle Information für die Behandlung einer Überdosierung mit RENACOR zur Verfügung. Die Therapie ist symptomatisch und unterstützend. Die Behandlung mit RENACOR soll abgebrochen und der Patient engmaschig überwacht werden. Die vorgeschlagenen Maßnahmen schließen ein: Auslösen von Erbrechen, die Gabe von Aktivkohle und die Gabe eines Abführmittels bei kurz zurückliegender Einnahme; Ausgleich einer Dehydratation, Elektrolytentgleisung und Hypotonie mit anerkannten Maßnahmen.

Enalaprilmaleat

Es liegen nur begrenzte Daten zu Überdosierungen beim Menschen vor. Als auffälligste Merkmale einer Überdosierung wurden bisher schwere Hypotonie (Eintritt etwa 6 Stunden nach Tabletteneinnahme) mit gleichzeitiger Blockade des Renin-Angiotensin-Systems und Stupor berichtet. Als weitere Symptome im Zusammenhang mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern können Kreislaufschock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angst und Husten auftreten.

Nach Einnahme von 300 mg bzw. 440 mg Enalapril wurden 100- bzw. 200fach höhere Serumkonzentrationen von Enalaprilat als unter therapeutischen Dosen festgestellt.

Zur Behandlung einer Überdosierung wird die intravenöse Infusion von Kochsalzlösung empfohlen. Im Falle eines Blutdruckabfalls soll der Patient in Schocklagerung gebracht werden. Falls verfügbar, kann auch eine Therapie mit einer Angiotensin-II-Infusion und/oder einer intravenösen Katecholamininfusion in Erwägung gezogen werden. Wurden die Tabletten erst kurz zuvor eingenommen, sollten Maßnahmen zur Elimination von Enalaprilmaleat getroffen werden (z.B. Erbrechen, Magenspülung, Anwendung von Adsorbentien oder Natriumsulfat). Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4 unter Enalaprilmaleat, Hämodialysepatienten). Bei therapierefraktärer Bradykardie ist ein Schrittmacher indiziert. Die Vitalparameter, Elektrolyt- und Kreatininkonzentrationen im Serum sind ständig zu überwachen.

Hydrochlorothiazid

Die häufigsten Anzeichen und Symptome sind Elektrolytverluste (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie), Konvulsion, Benommenheit, Verwirrheitszustände,

Kreislaufkollaps und Nierenversagen infolge Dehydratation durch exzessive Diurese. Bei gleichzeitiger Einnahme von Digitalis können Herzrhythmusstörungen durch die Hypokaliämie verstärkt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

RENACOR hat sowohl eine antihypertensive als auch eine diuretische Wirkung.

Enalapril und Hydrochlorothiazid werden allein und kombiniert zur Bluthochdruckbehandlung eingesetzt. Die blutdrucksenkenden Wirkungen beider Komponenten sind in etwa additiv. Enalapril kann den mit Hydrochlorothiazid einhergehenden Kaliumverlust abschwächen.

Die antihypertensive Wirkung von RENACOR hält im Allgemeinen 24 Stunden an.

Enalaprilmaleat

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

Da ACE auch Bradykinin, ein vasodepressorisches Peptid, abbaut, resultiert aus der Hemmung von ACE eine erhöhte Aktivität zirkulierender und lokaler Kallikrein- Kinin-Systeme (und somit eine Aktivierung des Prostaglandinsystems). Es ist möglich, dass dieser Mechanismus an der blutdrucksenkenden Wirkung der ACE-Hemmer beteiligt und für bestimmte Nebenwirkungen mitverantwortlich ist.

Enalapril führt bei Patienten mit Hypertonie zu einer Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz kompensatorisch ansteigt.

Bei hämodynamischen Untersuchungen bewirkte Enalapril eine deutliche Verringerung des peripheren arteriellen Widerstandes. In der Regel kam es zu keinen klinisch relevanten Veränderungen von renalem Plasmafluss und glomerulärer Filtrationsrate.

Bei den meisten Patienten zeigte sich der Beginn der antihypertensiven Wirkung ca. 1 Stunde nach oraler Gabe von Enalapril, die maximale Wirkung wurde in der Regel nach 4 - 6 Stunden erreicht. Der maximale blutdrucksenkende Effekt einer definierten Enalaprildosis war in der Regel nach 3 – 4 Wochen ersichtlich.

Bei der empfohlenen täglichen Dosis bleibt die antihypertensive Wirkung auch während der Langzeittherapie erhalten. Kurzfristiges Absetzen von Enalapril führt zu keinem schnellen, übermäßigen Blutdruckanstieg (Rebound).

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-Derivat. Thiazide wirken direkt an den Nieren, indem sie die Natriumchlorid- und die damit verbundene Wasserausscheidung vermehren. Ihr klinisch relevanter Hauptangriffsort ist der proximale Anteil des distalen Tubulus. Dort hemmen sie den elektroneutralen Kotransport von Natrium und Chlorid in der luminalen Zellmembran. Kalium und Magnesium werden vermehrt, Kalzium vermindert ausgeschieden. Hydrochlorothiazid bewirkt eine geringe Hydrogencarbonatausscheidung; die Chloridausscheidung überschreitet die Ausscheidung des Natriums.

Unter Hydrochlorothiazid kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln.

Hydrochlorothiazid wird aktiv im proximalen Tubulus sezerniert. Die diuretische Wirkung bleibt bei metabolischer Azidose oder metabolischer Alkalose erhalten.

Als Mechanismen der antihypertensiven Wirkung von Hydrochlorothiazid werden ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Norepinephrin und Angiotensin II diskutiert.

Die Elektrolyt- und Wasserausscheidung durch Hydrochlorothiazid setzt nach 2 Stunden ein, erreicht ein Wirkungsmaximum nach 3 – 6 Stunden und hält 6 – 12 Stunden an.

Die antihypertensive Wirkung tritt erst nach 3 – 4 Tagen ein und kann bis zu einer Woche nach Therapieende anhalten.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ 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 HCTZ-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 HCTZ: 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 ($\sim 25\,000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis ($\sim 100\,000$ mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Enalaprilmaleat

Resorption und Verteilung

Enalaprilmaleat ist ein Pro-Drug und wird in der Leber in die aktive Form - Enalaprilat - umgewandelt. Die Absorption von Enalaprilmaleat erfolgt zu etwa 50 - 70 % und wird durch gleichzeitig aufgenommene Nahrung nicht beeinflusst. Maximale Plasmakonzentrationen von Enalaprilat werden 3 - 4 Stunden nach oraler Aufnahme erreicht. Die Plasmaproteinbindung liegt unter 50 %.

Elimination

Enalaprilat wird überwiegend renal eliminiert. Die Akkumulationshalbwertszeit (= effektive Halbwertszeit) von Enalaprilat nach Mehrfachgabe von Enalaprilmaleat beträgt 11 Stunden. Die Eliminationshalbwertszeit von Enalaprilat beträgt 35 Stunden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion wird die Ausscheidung von Enalaprilat entsprechend dem Ausmaß der Funktionseinschränkung vermindert.

Enalaprilat ist dialysierbar. Hämodialyse reduziert die Enalaprilatplasmakonzentration um ca. 46 %. Enalaprilat kann ebenfalls mittels Peritonealdialyse aus dem Plasma entfernt werden.

Hydrochlorothiazid

Resorption und Verteilung

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe zu 60 - 80 % resorbiert.

Plasmaspitzenkonzentrationen von Hydrochlorothiazid wurden 1,5 - 4 Stunden nach oraler Gabe von 12,5 mg Hydrochlorothiazid und 2 - 5 Stunden nach oraler Gabe von 25 mg Hydrochlorothiazid erreicht.

Hydrochlorothiazid wird zu 65 % an Plasmaproteine gebunden; das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5 - 1,1 l/kg.

Elimination

Hydrochlorothiazid wird nahezu vollständig unverändert renal ausgeschieden (> 95 %). Nach oraler Einzeldosis werden 50 - 70 % der Dosis in 24 Stunden ausgeschieden. Bereits nach 60 Minuten erscheinen nachweisbare Mengen im Urin.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6 - 8 Stunden.

Bei Niereninsuffizienz tritt eine Abnahme der Ausscheidung und eine Verlängerung der Halbwertszeit ein. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid zeigt eine enge Korrelation zur Kreatinin-Clearance.

Bei schwerer chronischer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam.

Biotransformation

Enalaprilmaleat

Die Bioverfügbarkeit von Enalaprilmaleat nach oraler Applikation beträgt ca. 60 % als Enalaprilmaleat und Enalaprilat, gemessen anhand der Wiederfindungsrate im Urin. Die absolute Bioverfügbarkeit von oralem Enalaprilmaleat als Enalaprilat beträgt ca. 40 %.

Hydrochlorothiazid

Mindestens 61 % der oralen Hydrochlorothiaziddosis werden innerhalb von 24 Stunden unverändert ausgeschieden.

Gemeinsame Gabe von Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid

Die gemeinsame Gabe mehrerer Dosen von Enalapril und Hydrochlorothiazid beeinflusst die Bioverfügbarkeit dieser Mittel nicht oder nur gering. Die Kombinationstablette ist bioäquivalent mit der gleichzeitigen Gabe der jeweiligen Einzelsubstanzen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Kanzerogenität und Reproduktionstoxizität lassen keine speziellen Gefahren für die therapeutische Anwendung erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogencarbonat, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Maisquellstärke, Farbstoff Eisen(III)-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungshinweise erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 30 Tabletten
Originalpackung mit 50 Tabletten
Originalpackung mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teofarma S.r.l.
Via F.lli Cervi, 8
I-27010 Valle Salimbene (PV)
ITALIEN
Telefax: 0039 0382 525845
E-mail: servizioclienti@teofarma.it

8. ZULASSUNGSNUMMER

8040.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15.11.1988 / 12.02.2007

10. STAND DER INFORMATION

06/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig