

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Co-Renitec 20 mg/12,5 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 20 mg Enalaprilmaleat und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

1 Tablette enthält 141,0 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Gelbe, runde Tabletten mit der Prägung „MSD 718“ auf einer Seite und einer Kerbe auf der anderen Seite. Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie, die mit einem ACE-Hemmer als Monotherapie nicht ausreichend behandelt werden kann.

Co-Renitec wird angewendet bei Erwachsenen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Grundsätzlich soll die Behandlung des Bluthochdrucks mit einem Einzelwirkstoff in niedriger Dosierung begonnen werden. Deshalb ist Co-Renitec nicht als Initialtherapie geeignet.

##### Erwachsene

Die empfohlene Dosierung beträgt eine Tablette täglich, vorzugsweise morgens.

##### Besondere Patientengruppen:

##### Vorbehandlung mit Diuretika

Nach der ersten Dosis von Co-Renitec kann es zu einer symptomatischen Hypotonie kommen, insbesondere bei Patienten mit Flüssigkeits- oder Salzverlust aufgrund einer vorangegangenen Behandlung mit Diuretika. Daher soll die Diuretikatherapie 2-3 Tage vor Beginn einer Behandlung mit Co-Renitec abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Behandlung mit 5 mg Enalapril alleine (ohne Hydrochlorothiazid) begonnen werden.

##### Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min ist Co-Renitec kontraindiziert.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 80 ml/min ist die Dosiseinstellung besonders sorgfältig vorzunehmen (Titration der Einzelkomponenten). Es stehen Ihnen dazu z.B. Renitec 5 mg/10 mg/20 mg Tabletten zur Verfügung.

Die Kreatinin-Clearance kann aus dem Serumkreatinin mittels folgender Formel ermittelt werden:

$$\text{Männer: Kreatinin-Clearance} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter})}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

*Frauen:* Obiger Wert ist mit dem Faktor 0,85 zu multiplizieren.

#### Ältere Patienten ( $\geq 65$ Jahre)

Die Dosis richtet sich nach der Nierenfunktion des Patienten. Die Dosiseinstellung ist besonders sorgfältig vorzunehmen (Titration der Einzelkomponenten). Nach der ersten Dosis sollten ältere Patienten im Bezug auf das Auftreten von Symptomen eines Blutdruckabfalls engmaschig überwacht werden.

#### Kinder und Jugendliche

Aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit wird Co-Renitec bei Kindern unter 18 Jahren nicht empfohlen.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten können vor, während oder nach den Mahlzeiten (vorzugsweise morgens) mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden, da die Resorption nicht von der Nahrungsaufnahme beeinflusst wird. Die Einnahme sollte möglichst zur selben Tageszeit erfolgen. Die Tablette darf nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen Sulfonamid-Derivate (mögliche Kreuzreaktion mit Thiaziden).
- Angioödem in der Anamnese im Zusammenhang mit der Einnahme eines ACE-Hemmers.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Hämodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie.
- Anurie.
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min).
- Schwere Leberfunktionsstörung (Praecoma/Coma hepaticum).
- 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Co-Renitec 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. Mit der Anwendung von Co-Renitec darf nicht früher als 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis von 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- und Wasserhaushalts

Bei Patienten mit Hypertonie ohne Komplikationen wird symptomatische Hypotonie selten beobachtet. Bei hypertonen Patienten kommt es während der Therapie mit Co-Renitec eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z. B. aufgrund einer Diuretika-Therapie, salzarter Diät, Durchfall oder Erbrechen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei solchen Patienten sind in geeigneten Abständen

regelmäßig Serum-Elektrolyte zu bestimmen. Mit besonderer Aufmerksamkeit ist bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulären Erkrankungen vorzugehen, da bei diesen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder einem zerebralen Zwischenfall führen könnte. Bei Hypertonikern mit Herzinsuffizienz (mit oder ohne einhergehende Niereninsuffizienz) wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet.

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

#### Nierenfunktionsstörung

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

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

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

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 4.3, 4.5 und 5.1).

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

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

#### Hyperkaliämie

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

#### Lithium

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

#### Lactose

Co-Renitec enthält 141,0 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette.

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

#### Natrium

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

## Enalaprimaleat

### Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

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

### Nierenfunktionsstörung

Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zugrundeliegenden Nierenerkrankungen, einschließlich Nierenarterienstenose, wurde über Nierenversagen im Zusammenhang mit der Anwendung von Enalapril berichtet. Bei rechtzeitiger Diagnose und entsprechender Therapie ist ein Nierenversagen aufgrund einer Behandlung mit Enalapril normalerweise reversibel (siehe Abschnitt 4.2 und Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Enalaprimaleat-Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen; Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen im Abschnitt 4.4).

### Renovaskuläre Hypertonie

Bei Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere besteht unter ACE-Hemmer-Therapie ein erhöhtes Risiko für Blutdruckabfall oder Niereninsuffizienz. Es kann zum Verlust der Nierenfunktion kommen, wobei oft nur leichte Veränderungen des Serum-Kreatinins bestehen. Bei diesen Patienten ist die Therapie unter engmaschiger ärztlicher Überwachung und Kontrolle der Nierenfunktion einzuleiten.

### Nierentransplantation

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

### Hämodialyse-Patienten

Die Anwendung von Enalapril ist bei Patienten, die eine Dialyse aufgrund eines Nierenversagens benötigen, nicht indiziert. Bei Anwendung von High-Flux-Membranen (z.B. AN 69) im Rahmen einer Dialyse und gleichzeitiger Behandlung mit einem ACE-Hemmer wurde über anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Bei diesen Patienten ist daher entweder eine andere Dialysemembran oder ein Antihypertensivum einer anderen Substanzklasse zu verwenden.

### Leberversagen

Selten wurde während einer Behandlung mit ACE-Hemmern ein Syndrom beobachtet, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt und bis zur fulminanten hepatischen Nekrose (manchmal mit letalem Ausgang) fortschreitet. Der Pathomechanismus dieses Syndroms ist unklar. Patienten, die unter ACE-Hemmern einen Ikterus oder einen deutlichen Anstieg der Leberenzyme entwickeln, müssen den ACE-Hemmer absetzen und entsprechend behandelt werden (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Hydrochlorothiazid, Lebererkrankungen im Abschnitt 4.4).

### Neutropenie/Agranulozytose

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

### Hyperkaliämie

ACE-Inhibitoren können eine Hyperkaliämie verursachen, da sie die Freisetzung von Aldosteron hemmen. Der Effekt ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion normalerweise nicht signifikant. Allerdings kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder bei Patienten die Kalium-Ergänzungsmittel

(inklusive Salzsubstitution), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol, auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt, und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor Blocker einnehmen, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor Blocker müssen bei Patienten, die ACE-Inhibitoren einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden und die Nierenfunktion muss überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Diabetiker

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

#### Überempfindlichkeit/Angioödem

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

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

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Inhibitoren mit Sacubitril/Valsartan ist, aufgrund eines erhöhten Risikos für Angioödeme, kontraindiziert. Die Therapie mit Sacubitril/Valsartan darf nicht früher als 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis Co-Renitec begonnen werden. Die Therapie mit Co-Renitec darf nicht früher als 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Inhibitoren mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko für Angioödeme (Schwellung der Atemwege oder der Zunge, mit oder ohne Atembeschwerden) führen (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten, die bereits einen ACE-Inhibitor einnehmen, ist die Einnahme von Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B., Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin mit Vorsicht zu beginnen.

#### Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte

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

#### Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese

Selten kam es bei Patienten, die einen ACE-Hemmer einnahmen, während einer Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Apherese mit Dextransulfat zu lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen. Diese Reaktionen

konnten durch eine vorübergehende Unterbrechung der ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese vermieden werden.

### Husten

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

### Operation/Anästhesie

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

### Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft soll eine Therapie mit ACE-Hemmern nicht begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, soll die Behandlung mit einem ACE-Hemmern sofort abgesetzt werden und, falls erforderlich, mit einer alternativen Therapie begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

### Ethnische Unterschiede

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

### **Hydrochlorothiazid**

#### Nierenfunktionsstörung

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

#### Lebererkrankungen

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

#### Metabolische und endokrine Wirkungen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Augenerkrankungen

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. Zu den Symptomen gehören akutes Auftreten verminderter Sehschärfe oder Augenschmerzen, typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu dauerhaftem Verlust der Sehkraft führen. Als Sofortmaßnahme ist die Einnahme des Arzneimittels so rasch wie möglich zu beenden. Eine unverzügliche medizinische Versorgung oder gegebenenfalls chirurgische Behandlung sollte bei unkontrollierbarem Augeninnendruck in Betracht gezogen werden. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Winkelverschlussglaukoms stellen möglicherweise eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte dar.

#### 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 Co-Renitec 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.

#### Anti-Doping-Test

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

### Überempfindlichkeit

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

### 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 überdacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

*Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.*

### **Enalaprilmaleat-Hydrochlorothiazid**

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

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) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

#### Andere Antihypertensiva

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

#### Lithium

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

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

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

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

Die gleichzeitige Gabe von NSAIDs (einschließlich COX-2 Hemmer) und ACE-Hemmern (oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten) bewirkt einen additiven Effekt im Bezug auf einen Anstieg von Serum-Kalium und kann damit zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Effekte sind



normalerweise reversibel. Selten kann es jedoch zu akutem Nierenversagen kommen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (wie ältere Patienten oder Patienten mit Volumenmangel einschließlich jener unter einer Therapie mit einem Diuretikum). Daher ist diese Kombination nur mit Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu verabreichen.

### **Enalaprilmaleat**

#### **Arzneimittel, die das Risiko von Angioödemem erhöhen**

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Inhibitoren mit Sacubitril/Valsartan ist, aufgrund eines erhöhten Risikos für Angioödemem, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

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

#### **Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate oder andere Arzneimittel, die die Serum-Kalium Werte erhöhen können**

Obwohl Serumkalium für gewöhnlich innerhalb der Normalwerte bleibt, kann bei manchen Patienten, die mit Co-Renitec behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzergänzungsmittel, können zu einem signifikanten Anstieg von Serumkalium führen. Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung von Co-Renitec mit anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg der Serumkalium Werte führen können, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), geboten, da Trimethoprim dafür bekannt ist, als kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid, zu wirken. Deshalb ist die Kombination der oben genannten Arzneimittel mit Co-Renitec nicht empfohlen. Wird eine gleichzeitige Anwendung als notwendig erachtet, muss diese mit Vorsicht und unter häufiger Überprüfung des Serum-Kaliums 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.

#### **Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)**

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

#### **Trizyklische Antidepressiva/Neuroleptika/Anästhetika**

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

#### **Sympathomimetika**

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern abschwächen.

#### **Antidiabetika**

Epidemiologische Studien weisen auf eine mögliche Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale Antidiabetika) hin, so dass das Risiko für eine Hypoglykämie besteht. Diese Fälle treten offenbar vor allem in den ersten Wochen der Kombinationsbehandlung auf sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern.

#### Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und Betablocker

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

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

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

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

#### Gold

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

#### Hydrochlorothiazid

##### Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

Thiazide können das Ansprechen auf Tubocurarin erhöhen.

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

Eine Potenzierung einer orthostatischen Hypotonie kann auftreten.

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

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

##### Colestyramin und Colestipol-Harze

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

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

Erhöhtes Risiko für Torsades de pointes.

##### Digitalisglykoside

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

##### Corticosteroide, ACTH

Gesteigerter Elektrolytverlust, insbesondere Hypokaliämie.

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

Hydrochlorothiazid kann einen Kalium- und/oder Magnesiumverlust erhöhen.

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

Die Wirkung von Katecholaminen kann vermindert sein.

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

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

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

#### **Schwangerschaft**

##### Enalapril

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

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

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

Es ist bekannt, dass eine ACE-Hemmer-Exposition während des 2. und 3. Trimenons fetotoxische Effekte beim Menschen (Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligohydramnion, verlangsamte Ossifikation der Schädelknochen) auslösen und beim Neugeborenen toxisch (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) wirken kann (siehe Abschnitt 5.3). Oligohydramnie, vermutlich infolge einer verringerten Nierenfunktion des Fetus, wurde berichtet, welche zu Kontrakturen der Extremitäten, kraniofazialen Fehlbildungen und zur Entstehung einer Lungenhypoplasie führen kann.

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

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

##### Hydrochlorothiazid

Es gibt nur begrenzte Erfahrung mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, vor allem während des ersten Trimenons. Die Aussagekraft von Tierstudien ist nicht ausreichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Ausgehend vom pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann dessen Anwendung während des zweiten und dritten Trimenons den Blutfluss zwischen Fetus und Plazenta beeinträchtigen und am Fetus oder Neugeborenen Auswirkungen wie Ikterus, Störungen des Elektrolythaushaltes und Thrombozytopenien verursachen.

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

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

## Stillzeit

### Enalapril

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

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

Im Falle älterer Säuglinge, kann die Anwendung von Co-Renitec bei einer stillenden Frau in Erwägung gezogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter unbedingt erforderlich ist und das Kind in Hinblick auf etwaige Nebenwirkungen beobachtet wird.

### Hydrochlorothiazid

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

## Fertilität

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

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

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

### **4.8 Nebenwirkungen**

Über folgende Nebenwirkungen wurde mit Co-Renitec, oder den Einzelsubstanzen (Enalapril oder Hydrochlorothiazid) in klinischen Studien und nach Markteinführung berichtet:

Folgende Begriffe werden verwendet, um die Häufigkeit zu erfassen:

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

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

Nicht bekannt: Nicht-melano-zytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)

### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

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

### Endokrine Erkrankungen:

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

### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig: Hypokaliämie, Hyperkaliämie, Anstieg der Werte von Cholesterin und Triglyzeriden, Hyperurikämie  
Gelegentlich: Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypomagnesiämie, Gicht\*\*, Hyponatriämie  
Selten: Anstieg der Blutglucose  
Sehr selten: Hyperkalzämie (siehe Abschnitt 4.4)

### Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen:

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

### Augenerkrankungen:

Sehr häufig: verschwommenes Sehen  
Nicht bekannt: Aderhauterguss

### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Tinnitus

### Herzkrankungen:

Sehr häufig: Schwindel  
Häufig: Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie  
Gelegentlich: Palpitationen, Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärer Insult\* (vermutlich infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei Hochrisiko-Patienten (siehe Abschnitt 4.4))

### Gefäßerkrankungen:

Häufig: Hypotonie, orthostatische Hypotonie  
Gelegentlich: Flush  
Selten: Raynaud-Syndrom

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Sehr häufig: trockener Reizhusten  
Häufig: Dyspnoe  
Gelegentlich: Rhinorrhö, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma  
Selten: Lungeninfiltrate, Atemwegserkrankungen (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem), Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie  
Sehr selten: Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Übelkeit  
Häufig: Diarrhö, Bauchschmerzen  
Gelegentlich: Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Appetitlosigkeit, Reizmagen, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus, Flatulenz\*\*

Selten: Stomatitis/apthöse Ulzerationen, Glossitis  
Sehr selten: intestinales Angioödem

#### Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Anstieg der Leberenzyme, Anstieg von Serum-Bilirubin, Leberversagen, hepatische Nekrose (auch letal), Hepatitis (hepatozellulär oder cholestatisch), Gelbsucht, Cholezystitis (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Cholelithiasis)

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

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

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Häufig: Muskelkrämpfe\*\*\*  
Gelegentlich: Arthralgie\*\*

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Anstieg von Serum-Kreatinin  
Gelegentlich: Anstieg von Serum-Harnstoff, Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen, Proteinurie  
Selten: Oligurie, interstitielle Nephritis

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich: Impotenz  
Selten: Gynäkomastie

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Asthenie  
Häufig: Schmerzen im Brustkorb, Müdigkeit  
Gelegentlich: Unwohlsein, Fieber

*\* Die Häufigkeit war in klinischen Studien mit jener von Placebo bzw. der aktiven Kontrollgruppe vergleichbar.*

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

*\*\*\* Häufig traten Muskelkrämpfe nur bei Hydrochlorothiazid-Dosen von 12,5 mg und 25 mg auf, gelegentlich bei Hydrochlorothiazid-Dosen von 6 mg.*

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

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

Hautausschlag, Photosensibilität oder andere dermatologische Manifestationen können auftreten.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

### 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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,

Traisengasse 5, 1200 Wien,

ÖSTRREICH

Fax: +43 (0) 50 555 36207

<http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

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

### *Enalaprilmaleat*

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

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

Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem Körperkreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei therapierefraktärer Bradykardie ist ein Schrittmacher indiziert. Die Vitalparameter, Elektrolyt- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum sind kontinuierlich zu überwachen.

### *Hydrochlorothiazid*

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Diuretika, Enalapril und Diuretika;

ATC-Code: C 09 BA 02

Co-Renitec ist eine Kombination eines ACE-Hemmers (Enalaprilmaleat) und eines Diuretikums (Hydrochlorothiazid), die in der Hypertonie-Behandlung wirksam ist.

Das Angiotensin Converting Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-dipeptidase, die die Umwandlung von Angiotensin I in die pressorisch wirkende Substanz Angiotensin II katalysiert. Nach Resorption wird Enalapril zu Enalaprilat hydrolysiert, das das ACE hemmt. Die ACE-Hemmung führt zu einer Verminderung der Plasmakonzentration von Angiotensin II, wodurch ein Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität (infolge des Wegfalls der negativen Rückkopplung für die Reninfreisetzung) und eine Verminderung der Aldosteronsekretion bewirkt werden.

Hydrochlorothiazid ist ein Diuretikum und Antihypertensivum, das einen Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität bewirkt. Der Mechanismus der blutdrucksenkenden Wirkung der Thiazide ist nicht bekannt. Hydrochlorothiazid hat im Allgemeinen keine Wirkung auf den normalen Blutdruck.

Co-Renitec hat eine blutdrucksenkende und diuretische Wirkung. Enalaprilmaleat und Hydrochlorothiazid werden sowohl als Einzelsubstanzen als auch gemeinsam in der Behandlung der Hypertonie eingesetzt. Obwohl es unter 6 mg Hydrochlorothiazid alleine noch zu keiner klinisch signifikanten Blutdrucksenkung im Vergleich zu Placebo kommt, wird eine klinisch synergistische Wirkung auf den Blutdruck erzielt, wenn 6 mg Hydrochlorothiazid mit Enalapril kombiniert werden. Die blutdrucksenkende Wirkung von Co-Renitec ist signifikant höher als jene nach alleiniger Gabe von Enalapril. Darüber hinaus hält die blutdrucksenkende Wirkung von Co-Renitec mindestens 24 h an.

Das ACE ist mit Kininase II identisch. Daher kann Enalapril auch den Abbau des stark vasodepressorisch wirkenden Peptids Bradykinin blockieren. Allerdings ist die Rolle dieses Effekts für die therapeutischen Wirkungen von Enalapril noch nicht geklärt.

#### Wirkmechanismus

Während man annimmt, dass der Mechanismus, durch den Enalapril den Blutdruck senkt, primär eine Unterdrückung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ist, wirkt Enalapril auch bei Patienten mit low-renin-Hypertonie blutdrucksenkend.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Enalapril bewirkt bei Hypertonikern eine Senkung der Blutdruckwerte sowohl im Liegen als auch im Stehen ohne nennenswerten Anstieg der Herzfrequenz.

Eine symptomatische orthostatische Hypotonie ist selten. Bei manchen Patienten kann es mehrere Wochen dauern bis der Blutdruck optimal gesenkt ist. Ein abruptes Absetzen von Enalapril bedingt keinen raschen Anstieg des Blutdrucks.

Eine wirksame Hemmung der ACE-Aktivität tritt im Allgemeinen 2 – 4 h nach oraler Gabe einer Einzeldosis Enalapril ein. Die blutdrucksenkende Wirkung setzt normalerweise nach 1 h ein, und die maximale Blutdrucksenkung tritt 4 – 6 h nach Gabe ein. Die Wirkdauer ist dosisabhängig. In den empfohlenen Dosierungen werden die antihypertensiven und hämodynamischen Wirkungen jedoch mindestens 24 h aufrechterhalten.

In hämodynamischen Untersuchungen zu Enalapril bei Patienten mit essentieller Hypertonie wurde die Blutdrucksenkung von einer Senkung des peripheren arteriellen Widerstandes mit erhöhtem Herzminutenvolumen und unveränderter oder geringfügig veränderter Herzfrequenz begleitet. Nach Gabe von Enalapril war der renale Blutfluß erhöht, wobei die glomeruläre Filtrationsrate unverändert blieb. Es gab keine Anzeichen einer Natrium- oder Wasserretention. Bei Patienten mit niedriger glomerulärer Filtrationsrate war die GFR im Allgemeinen erhöht.

Die blutdrucksenkende Behandlung mit Enalapril führt zu einer signifikanten Rückbildung einer linksventrikulären Hypertrophie unter Aufrechterhaltung der linksventrikulären systolischen Auswurfleistung.

Die Wirkung einer fixen Kombination von Enalapril und Hydrochlorothiazid auf Morbidität und Mortalität wurde nicht untersucht.



### Duale Blockade

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 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

Enalaprilmaleat wird nach der Einnahme rasch resorbiert, mit einer Spitzenkonzentration von Enalapril im Serum innerhalb einer Stunde. Anhand der Wiederfindungsrate im Urin beträgt das Ausmaß der Resorption von Enalapril ca. 60 % nach oraler Gabe von Enalaprilmaleat. Die Resorption von Enalapril wird nicht durch vorhandene Nahrung im Magen-Darmtrakt beeinflusst.

#### Verteilung

Nach Resorption wird Enalapril rasch und weitgehend vollständig zu Enalaprilat, einem hochwirksamen ACE-Hemmer, hydrolysiert. Spitzenkonzentrationen von Enalaprilat im Serum treten 3 – 4 h nach oraler Gabe von Enalaprilmaleat auf. Der Serum-Konzentrationsverlauf von Enalaprilat weist eine lange terminale Phase auf, die scheinbar mit der Bindung an ACE in Zusammenhang steht. Bei Probanden mit normaler

Nierenfunktion wurde im Serum der Steady state der Enalaprilat-Konzentration nach 4-tägiger Behandlung erreicht.

Die Bindung von Enalaprilat an Plasmaproteine liegt unter 60 %.

#### Biotransformation

Abgesehen von der Umwandlung von Enalaprilmaleat zu Enalaprilat, die in der Leber geschieht, gibt es keine Hinweise auf einen signifikanten Metabolismus von Enalapril.

#### Elimination

Enalaprilat wird vorwiegend renal ausgeschieden. Hauptsächlich werden im Urin Enalaprilat (ca. 40 % einer Dosis) sowie unverändertes Enalapril (ca. 20 %) wiedergefunden.

Die Eliminationshalbwertszeit von Enalaprilat beträgt ca. 35 Stunden.

Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert, sondern rasch über die Nieren ausgeschieden.

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Nierenfunktionsstörung*

Die Enalapril- und Enalaprilat-Exposition ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz erhöht.

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 40-60 ml/min) war die AUC von Enalaprilat im Steady state nach der Anwendung von 5 mg/Tag ca. doppelt so groß wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $\leq$  30 ml/min) war die AUC ca. achtmal größer. Nach Mehrfachgabe von Enalaprilmaleat ist bei Niereninsuffizienz in diesem Stadium die effektive Halbwertszeit von Enalaprilat verlängert und der Steady state wird verzögert erreicht (siehe Abschnitt 4.2).

Enalaprilat lässt sich durch Hämodialyse aus dem Körper-Kreislauf entfernen. Enalaprilat ist mit einer Rate von 62 ml/min dialysierbar.

#### *Stillzeit:*

4 bis 6 Stunden nach der Einnahme einer oralen Einzeldosis von 20 mg betrug bei 5 Frauen nach der Geburt die durchschnittliche Spitzenkonzentration von Enalapril in der Muttermilch 1,7  $\mu$ g/l (Bereich 0,54 bis 5,9  $\mu$ g/l). Die durchschnittliche Spitzenkonzentration von Enalaprilat lag bei 1,7  $\mu$ g/l (Bereich 1,2 bis 2,3  $\mu$ g/l); diese Spitzenkonzentrationen traten im Zeitraum von 24 Stunden zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf.

Wenn man die Spitzenkonzentrationen in der Muttermilch heranzieht, würde ein Säugling, der ausschließlich gestillt wird, maximal 0,16 % der maternalen, gewichtsangepassten Dosis aufnehmen.

Eine Frau, die über 11 Monate täglich 10 mg Enalapril einnahm, hatte in der Muttermilch 4 Stunden nach der Einnahme Enalapril-Spitzenkonzentrationen von 2  $\mu$ g/l und ungefähr 9 Stunden nach der Einnahme Enalaprilat-Spitzenkonzentrationen von 0,75  $\mu$ g/l.

Die in der Muttermilch über 24 Stunden gemessene Gesamtmenge von Enalapril betrug 1,44  $\mu$ g/l bzw. 0,63  $\mu$ g/l für Enalaprilat.

Enalaprilatspiegel in der Muttermilch waren bei einer Mutter - nach einer oralen Einzeldosis von 5 mg Enalapril - und bei 2 anderen Müttern - nach einer oralen Einzeldosis von 10 mg - 4 Stunden nach der Einnahme nicht mehr nachweisbar ( $<$  0,2  $\mu$ g/l); die Enalaprilspiegel wurden nicht bestimmt.

### **Hydrochlorothiazid**

#### Resorption

Nach oraler Gabe wird Hydrochlorothiazid rasch resorbiert (max. ca 2 Stunden). Die absolute Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid beträgt 60-80 % nach oraler Gabe. Innerhalb des therapeutischen Bereichs verläuft die AUC linear und dosisproportional. Die Kinetik ändert sich bei wiederholter Gabe nicht und bei einmal täglicher Gabe ist die Kumulation minimal.

#### Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 4 – 8 l/kg. Zirkulierendes Hydrochlorothiazid ist zu 40- 70 % an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Albumin. Verglichen mit den Plasmaspiegeln, kumuliert Hydrochlorothiazid ungefähr 1,8fach in Erythrozyten.

#### Biotransformation

Hydrochlorothiazid wird nicht metabolisiert.

#### Elimination

Über 95 % der resorbierten Dosis werden als unveränderte Substanz über den Urin ausgeschieden. Die renale Clearance erfolgt sowohl durch passive Filtration als auch durch aktive Sekretion in den Tubulus. Die terminale Halbwertszeit beträgt 6 bis 15 Stunden.

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Nierenfunktionsstörungen*

Wie auch bei anderen Substanzen, die fast ausschließlich renal ausgeschieden werden, hat die Nierenfunktion einen wesentlichen Einfluß auf die Kinetik von Hydrochlorothiazid (siehe Abschnitte 4.3. und 4.4)

#### *Leberfunktionsstörungen*

Leberfunktionsstörungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid nicht signifikant.

#### *Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

Begrenzte Daten lassen den Schluss zu, dass die systemische Clearance von Hydrochlorothiazid sowohl bei älteren Gesunden als auch bei älteren Hypertonikern im Vergleich zu jungen, gesunden Freiwilligen reduziert ist.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Entsprechend den Studien zur Reproduktionstoxizität hat Enalapril keine Wirkungen auf die Fruchtbarkeit und Fortpflanzung bei Ratten und wirkt nicht teratogen.

Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten und als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren wie folgt:

In einer Studie, in der weibliche Ratten Enalapril vor der Paarung und während der Gestationszeit erhielten, kam es während der Sägeperiode zu einer erhöhten Todesrate bei den Jungtieren. Es zeigte sich, dass die Substanz die Plazentaschranke passiert und in die Muttermilch übertritt. Die Substanzklasse der ACE-Hemmer wirkt nachweislich fetotoxisch (Schädigung und/oder Tod des Feten), wenn sie im 2. oder 3. Trimenon eingenommen werden.

Hydrochlorothiazid ist placenta­gänglich, überschreitet aber nicht die Blut-Hirn-Schranke.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumhydrogencarbonat

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

vorverkleisterte Stärke

Eisenoxid gelb (E 172)

Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminiumblisterpackung mit 28 Tabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Organon Healthcare GmbH  
Pestalozzistr. 31  
80469 München, Deutschland  
E-Mail: dpoc.austria@organon.com

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-19220

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Jänner 1991  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Dezember 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

03/2024

**Rezeptpflicht/Apothekenpflicht**  
Rezept- und apothekenpflichtig