

# FACHINFORMATION

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Benalapril® PLUS

10 mg/25 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 10 mg Enalaprilmaleat und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 139,5 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Hellgelbe, runde, bipiane Tabletten mit Facettenrand und einseitiger Bruchkerbe.

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie

Benalapril PLUS ist indiziert bei Erwachsenen, deren Blutdruck mit Enalaprilmaleat allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Diese fixe Kombination kann auch die separate Gabe der Einzelwirkstoffe ersetzen, wenn die Patienten stabil auf 10 mg Enalaprilmaleat und 25 mg Hydrochlorothiazid eingestellt sind.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Diese fixe Kombination ist nicht geeignet zur Initialtherapie.

Eine individuelle Dosistitration mit den Einzelsubstanzen ist zu empfehlen. Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Die übliche Dosierung von Benalapril PLUS ist 1-mal täglich 1 Tablette.

#### *Hinweis:*

Da es bei der Umstellung von der Enalaprilmaleat-Monotherapie auf die Kombination – 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 – 80 ml/min)

Die Kombination Enalapril/Hydrochlorothiazid ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz.

Benalapril PLUS kann bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance > 30 und < 80 ml/min angewendet werden, allerdings erst nach Titration der Einzelwirkstoffe.

Die empfohlene Anfangsdosis für Enalaprilmaleat als Monotherapie bei diesen Patienten beträgt 5 – 10 mg.

#### Ältere Menschen

Es gibt keine Hinweise, dass im Zusammenhang mit dem Alter spezielle Besonderheiten zu beachten sind. Der Nierenfunktionsstatus sollte berücksichtigt werden (siehe Abschnitt weiter oben „eingeschränkte Nierenfunktion“).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Benalapril PLUS bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### **Art der Anwendung**

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $\leq$  30 ml/min) und Dialyse
- Anurie
- Anamnestisch bekanntes, durch vorhergehende Therapie mit einem ACE-Hemmer ausgelöstes, Angioödem
- Angeborenes oder idiopathisches Angioödem
- Überempfindlichkeit gegen andere ACE-Hemmer oder Sulfonamid-Derivate
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Benalapril PLUS mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie: Die Behandlung mit Benalapril PLUS darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### **Enalaprilmaleat – Hydrochlorothiazid**

###### Hypotonie und Elektrolyt-/Flüssigkeitsungleichgewicht

Bei Patienten mit komplikationsloser Hypertonie werden selten symptomatische Hypotonien beobachtet.

Bei hypertonen Patienten kommt es unter Therapie mit Benalapril PLUS eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z. B. aufgrund einer Diuretika-Therapie, salzarmen Diät, Durchfall oder Erbrechen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Eine regelmäßige Überwachung der Serumelektrolyte sollte bei diesen Patienten in angemessenen Abständen durchgeführt werden. Besondere Aufmerksamkeit gilt Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulären Erkrankungen, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder einem zerebralen Insult führen könnte. Bei hypertonen Patienten mit Herzinsuffizienz – mit oder ohne einhergehender Niereninsuffizienz – wurden symptomatische Hypotonien beobachtet. Falls es zu einer Hypotonie kommt, sollte der Patient in eine liegende Position gebracht werden und – falls erforderlich – eine intravenöse Kochsalzinfusion erhalten. Eine vorübergehende hypotone Reaktion ist keine Kontraindikation für die weitere Behandlung, die normalerweise problemlos durchgeführt werden kann, sobald sich der Blutdruck nach einer Volumensubstitution normalisiert hat.

###### Nierenfunktionsstörungen

Benalapril PLUS sollte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min und > 30 ml/min solange nicht angewendet werden, bis die Titration von Enalapril die Notwendigkeit für die Dosis in dieser Tablette gezeigt hat (siehe Abschnitt 4.2).

Bei manchen Hypertonikern ohne vorbestehende Nierenerkrankung kann es unter der Kombination von Enalapril mit einem Diuretikum zum Anstieg von Serum-Harnstoff und -Kreatinin kommen (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Enalaprilmaleat, Nierenfunktionsstörungen; Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen im Abschnitt 4.4). Tritt dies ein, sollte Benalapril PLUS abgesetzt werden. In diesen Fällen ist an eine möglicherweise zugrunde liegende Nierenarterienstenose zu denken (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Enalaprilmaleat, Renovaskuläre Hypertonie im Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Benalapril PLUS und Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

###### Hyperkaliämie

Die Kombination von Enalapril mit einem niedrig dosierten Diuretikum schließt das Auftreten einer Hyperkaliämie nicht aus (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Enalaprilmaleat, Serumkalium im Abschnitt 4.4).

## Lithium

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

## **Enalaprilmaleat**

### Aortenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

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

### Nierenfunktionsstörungen

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

### 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 mit lediglich geringfügigen Veränderungen des Serum-Kreatinins kommen. Bei diesen Patienten ist die Therapie unter engmaschiger ärztlicher Überwachung und unter Kontrolle der Nierenfunktion einzuleiten.

### Nierentransplantation

Hinsichtlich der Behandlung mit Enalapril von Patienten mit frischer Nierentransplantation bestehen keine Erfahrungen. Daher wird die Behandlung mit Enalapril für diese Patienten nicht empfohlen.

### Hämodialyse-Patienten

Die Anwendung von Enalapril ist nicht angezeigt bei Patienten, die eine Dialyse für die Behandlung eines Nierenversagens benötigen. 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 unter ACE-Hemmer-Behandlung ein Syndrom beobachtet, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt und bis zu einer fulminanten hepatischen Nekrose (manchmal mit letalem Ausgang) fortschreiten kann. 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, Lebererkrankung im Abschnitt 4.4).

### Neutropenie/Agranulozytose

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

### Serumkalium

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 Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt), Heparin, Ciclosporin und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim, Cotrimoxazol und Kalium-Ergänzungspräparate sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden (für Angiotensin-Rezeptor-Blocker siehe „Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)“ in diesem Abschnitt).

Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe „Hyperkaliämie“, „Metabolische und endokrine Effekte“ und „Nierenfunktionsstörungen“ in diesem Abschnitt sowie Abschnitt 4.5).

Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind:

- Alter (> 70 Jahre)
- Diabetes mellitus
- Hypoaldosteronismus
- interkurrente Ereignisse, insbesondere Dehydratation, akute Herzinsuffizienz, metabolische Azidose

Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal letale, Arrhythmien hervorrufen.

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

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

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

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

### Diabetiker

Diabetische Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollten bei Beginn einer ACE-Hemmer-Therapie angewiesen werden, auf Hypoglykämien zu achten, insbesondere im ersten Monat der kombinierten Therapie (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Hydrochlorothiazid, Metabolische und endokrine Effekte im Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

### Überempfindlichkeit/Angioödem

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern, einschließlich Enalaprilmaleat, behandelt wurden, wurde über Angioödeme des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Zunge, der Glottis und/oder des Kehlkopfs berichtet. Diese können jederzeit während der Behandlung auftreten.

In solchen Fällen sollte Benalpril PLUS sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung und Überwachung eingeleitet werden, um die vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung der Patienten zu gewährleisten. Auch bei den Patienten, bei denen nur die Zunge, ohne Atemnot, angeschwollen ist, ist unter Umständen eine längere Beobachtung notwendig, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden möglicherweise nicht ausreichend wirksam ist.

Sehr selten wurde über Todesfälle, bedingt durch Angioödeme, in Zusammenhang mit Kehlkopfödemen oder Zungenödemen berichtet. Bei Patienten, bei denen die Zunge, die Glottis oder der Kehlkopf beteiligt sind, tritt wahrscheinlich eine Atemwegsobstruktion auf, insbesondere bei Patienten mit einer Operation im Bereich der Atemwege in der Vorgeschichte. Sobald Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, so dass eine Atemwegsobstruktion droht, ist unverzüglich eine geeignete Therapie einzuleiten [z. B. die Gabe von Adrenalin subkutan als Lösung 1:1 000 (0,3 ml bis 0,5 ml)] und/oder es sind Maßnahmen zur Sicherung der Durchgängigkeit der Atemwege zu treffen.

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

Allgemein scheint es so zu sein, dass Patienten schwarzer Hautfarbe ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Angioödemem haben.

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 Benalpril PLUS begonnen werden. Eine Behandlung mit Benalpril PLUS darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

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

Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Angioödems besteht bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Inhibitoren und Alteplase (thrombolytische Therapie).

#### 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.

#### Husten

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

#### Operation/Anästhesie

Enalapril hemmt die Bildung von Angiotensin II und vermindert deshalb die Fähigkeit von Patienten die einer größeren Operation unterzogen werden oder eine Anästhesie mit Substanzen, die den Blutdruck senken, erhalten, die Blutdruckregulation über das Renin-Angiotensin-System zu kompensieren. Sollte es aufgrund dieses Mechanismus zu einer Hypotonie kommen, kann sie durch Volumensubstitution korrigiert werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Schwangerschaft

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

#### Ethnische Unterschiede

Wie andere ACE-Hemmer senkt Enalapril offenbar bei Patienten 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**

#### Nierenfunktionsstörungen

Thiazide sind möglicherweise bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht als Diuretika geeignet und sind nicht wirksam bei Kreatinin-Werten von 30 ml/min oder darunter (d. h. moderate oder schwere Niereninsuffizienz) (siehe Abschnitte 4.2 und Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Enalaprilmaleat – Hydrochlorothiazid, Nierenfunktionsstörungen; Enalaprilmaleat, Nierenfunktionsstörungen im Abschnitt 4.4).

### Lebererkrankung

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

### Metabolische und endokrine Effekte

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

Ein Anstieg der Cholesterin- und Triglyceridspiegel kann in Zusammenhang mit der Thiazid-Diuretika-Therapie stehen.

Bei bestimmten Patienten kann unter Thiazidtherapie eine Hyperurikämie auftreten und/oder ein Gichtanfall ausgelöst werden. Dieser Effekt hinsichtlich einer Hyperurikämie scheint dosisabhängig zu sein. Zusätzlich kann Enalapril den Harnsäure-Spiegel erhöhen und so den hyperurikämischen Effekt von Hydrochlorothiazid verstärken.

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 und Erbrechen.

Zwar kann bei Anwendung von Thiazid-Diuretika eine Hypokaliämie auftreten, jedoch kann die gleichzeitige Therapie mit Enalapril eine Diuretika-induzierte Hypokaliämie verringern. Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten bei 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).

Eine 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 eine vorübergehende und leichte Erhöhung des Serumkalziums ohne bekannte Störungen des Kalziumstoffwechsels verursachen. Eine deutliche Hyperkalzämie kann ein Anzeichen für einen latenten Hyperparathyreoidismus sein. Thiazide sollten vor einer Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion abgesetzt werden.

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

### Doping-Test

Die Anwendung des Arzneimittels Benalapril PLUS kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Benalapril PLUS als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.



### Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Patienten, die Thiazide einnehmen, mit oder ohne Allergien oder Bronchialasthma in der Anamnese auftreten. Eine Verstärkung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses wurde bei Anwendung von Thiaziden berichtet.

### Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und akutes Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, wurde mit einer idiosynkratischen Reaktion, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, einer akuten vorübergehenden Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom führte, in Verbindung gebracht. Die Symptome schließen ein akutes Auftreten abnehmender Sehschärfe oder Augenschmerzen ein und treten typischerweise innerhalb von Stunden bis einer Woche nach Behandlungsbeginn auf. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu einem permanenten Sehverlust führen.

Die primäre Maßnahme ist, Hydrochlorothiazid so rasch als möglich abzusetzen. Es kann erforderlich sein, eine umgehende medizinische oder operative Behandlung in Betracht zu ziehen, sollte der intraokulare Druck nicht kontrolliert werden können. Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Engwinkelglaukoms können eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Vorgeschichte sein.

### 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).

### 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 Benalpril PLUS 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.

### **Lactose**

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

## **Natrium**

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

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

#### **Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid**

##### Andere Antihypertensiva

Die gleichzeitige Anwendung mit diesen Arzneimitteln kann die blutdrucksenkende Wirkung von Enalapril und Hydrochlorothiazid verstärken. Die gleichzeitige Anwendung von Nitroglyzerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter senken.

##### Lithium

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium mit ACE-Hemmern wurde über reversible Erhöhungen der Serum-Lithium-Konzentration und Toxizität berichtet. Die gleichzeitige Gabe von Thiazid-Diuretika kann die Lithium-Spiegel weiter erhöhen und das Risiko einer Lithium-Toxizität induziert durch ACE-Hemmer steigern.

Die gemeinsame Anwendung von Benalapril PLUS und Lithium wird nicht empfohlen. Sollte sich diese Kombination dennoch als notwendig erweisen, müssen die Serum-Lithium-Spiegel engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

##### Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)

Die Dauertherapie mit NSAIDs kann die antihypertensive Wirkung eines ACE-Hemmers vermindern oder die diuretischen, natriuretischen und antihypersensiven Wirkungen von Diuretika abschwächen.

NSAIDs (inklusive COX-2-Inhibitoren) und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder ACE-Hemmer wirken bezüglich des Anstiegs von Serumkalium additiv und können so zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese ist gewöhnlich reversibel. Selten kann es auch zu akutem Nierenversagen kommen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, z. B. bei älteren oder Patienten, die einen Volumenmangel haben, einschließlich derer unter Therapie mit Diuretika.

##### Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

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).

##### Metformin

Die gleichzeitige Anwendung von Hydrochlorothiazid oder ACE-Hemmern mit Metformin kann das Risiko einer Laktatazidose erhöhen (möglicherweise aufgrund einer Nierenfunktionsstörung). Daher sollte Metformin bei Risikopatienten mit Vorsicht angewendet werden und eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion ist erforderlich.

## **Enalaprilmaleat**

### Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

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

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

### 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 Benalapril PLUS 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 Benalapril PLUS mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

### Ciclosporin

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

### Heparin

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

### Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

Eine vorangegangene hoch dosierte Diuretika-Therapie kann zu Volumenmangel und damit zum Risiko einer Hypotonie bei Therapiebeginn mit Enalapril (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4) führen. Die hypotensive Wirkung kann durch Absetzen des Diuretikums oder einen Ausgleich des Volumenmangels bzw. Gabe von Salz vermindert werden.

### Thrombolytika

Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Angioödems wurde bei Patienten unter Therapie mit Alteplase und gleichzeitiger Anwendung von ACE-Inhibitoren, einschließlich Enalapril, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### Trizyklische Antidepressiva/Neuroleptika/Anästhetika

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Anästhetika, 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 (siehe Abschnitt 4.8).

#### Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern.

#### Acetylsalicylsäure und Betablocker

Enalapril kann unbedenklich gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (in zur kardiovaskulären Prophylaxe geeigneten Dosierungen) und Betablockern angewendet werden.

#### Gold

Nitritoide Reaktionen (mit Symptomen wie Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden selten bei Patienten berichtet, die zusätzlich zu Goldinjektionspräparaten (Natriumaurothiomalat) mit ACE-Hemmern, einschließlich Enalapril, behandelt wurden.

#### **Hydrochlorothiazid**

##### Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarinchlorid)

Möglicherweise erhöhte Ansprechbarkeit auf das Tubocurarin.

##### Alkohol, Barbiturate oder Opiod-Analgetika

Mögliche Verstärkung einer orthostatischen Hypotonie.

##### Antidiabetika (orale Arzneimittel und Insulin)

Die Anpassung der Dosis des Antidiabetikums kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.8).

##### Colestyramin und Colestipol

Bei gleichzeitiger Anwendung von anionischen Austauschharzen wird die Resorption von Hydrochlorothiazid verringert. Einzeldosen von entweder Colestyramin oder Colestipol-Harzen binden Hydrochlorothiazid und vermindern seine Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt um bis zu 85 bzw. 43 %.

##### Substanzen, die das QT-Intervall verlängern (z. B. Chinidin, Procainamid, Amiodaron, Sotalol)

Erhöhtes Risiko „Torsade de pointes“ auszulösen.

##### Digitalis-Glykoside

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

##### Kortikosteroide, ACTH, Amphotericin B (parenteral)

Verstärkung des Elektrolytverlustes, insbesondere Hypokaliämie

##### Kaliuretische Diuretika (z. B. Furosemid), Carbenoxolon oder Laxantien-Abusus

Hydrochlorothiazid kann den Kalium- und/oder Magnesium-Verlust verstärken.

##### Vasopressorische Amine (z. B. Noradrenalin)

Die Wirkung der vasopressorischen Amine kann vermindert werden.

### Kalziumsalze

Erhöhte Kalziumspiegel im Serum infolge einer verringerten Ausscheidung können bei gleichzeitiger Gabe von Thiaziddiuretika auftreten.

### Immunsuppressiva, systemische Kortikoide und Procainamid

Verminderung der Leukozytenzahl im Blut, Leukopenie.

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

Thiazide können die renale Ausscheidung von Zytostatika reduzieren und deren myelosuppressive Wirkung verstärken.

### Arzneimittel zur Gichtbehandlung (z. B. Allopurinol, Benzbromaron)

Da Hydrochlorothiazid dazu neigt, die Harnsäurekonzentration zu erhöhen, muss eventuell die Dosis des Arzneimittels zur Gichtbehandlung erhöht werden.

### Klinische Chemie

Hydrochlorothiazid kann das diagnostische Ergebnis des Bentiromid-Tests verfälschen. Thiazide können den PBI-Spiegel (proteingebundenes Jod) verringern, ohne dass ein Anzeichen für eine Störung der Schilddrüsenfunktion vorliegt.

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

### **Schwangerschaft**

#### ACE-Hemmer

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

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

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Mütterliches Oligohydramnion, vermutlich als Manifestation der verminderten fetalen Nierenfunktion, trat auf und kann zu einer Kontraktur der Gliedmaßen, kraniofazialen Deformationen oder einer Lungenhypoplasie führen.

Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

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

### Hydrochlorothiazid

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

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

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

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

### **Stillzeit**

#### Enalapril

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

Wenn die Säuglinge älter sind, kann die Anwendung von Enalapril bei stillenden Müttern erwogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter als notwendig erachtet wird und der Säugling sorgfältig überwacht wird.

#### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen.

Die Anwendung von Benalapril PLUS während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Benalapril PLUS während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

### **Fertilität**

Es wurden keine Studien für Benalapril PLUS zur Fertilität durchgeführt.

#### Enalapril

Studien zur Reproduktionstoxizität lassen vermuten, dass Enalapril keine Wirkungen auf die Fertilität und das Reproduktionsvermögen bei Ratten hat.

#### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid hatte in Studien zur Reproduktionstoxizität keine relevanten unerwünschten Auswirkungen auf die Fertilität von Mäusen und Ratten beider Geschlechter.

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

Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen muss beachtet werden, dass bisweilen Schwindelgefühl oder Müdigkeit auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

#### 4.8 Nebenwirkungen

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

<i>Sehr häufig:</i>	≥ 1/10
<i>Häufig:</i>	≥1/100 bis < 1/10
<i>Gelegentlich:</i>	≥1/1 000 bis < 1/100
<i>Selten:</i>	≥ 1/10 000 bis < 1/1 000
<i>Sehr selten:</i>	< 1/10 000
<i>Häufigkeit nicht bekannt:</i>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

##### **Infektionen und parasitäre Erkrankungen**

*Selten:* Sialadenitis

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

*Häufigkeit „nicht bekannt“:* Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)

##### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

*Gelegentlich:* Anämie (einschließlich aplastischer und hämolytischer Anämie)

*Selten:* Neutropenie, Abnahmen von Hämoglobin und Hämatokrit, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarksdepression, Leukopenie, Panzytopenie, Lymphknotenschwellung, Autoimmunkrankheiten

##### **Endokrine Erkrankungen**

*Häufigkeit nicht bekannt:* Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

##### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

*Häufig:* Hypokaliämie, Anstieg von Cholesterin, Anstieg von Triglyceriden, Hyperurikämie

*Gelegentlich:* Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4), Hypomagnesämie, Gicht

*Selten:* Anstieg von Blutglukose, Glukosurie

*Sehr selten:* metabolische Alkalose, Hyperkalzämie (siehe Abschnitt 4.4)

*Häufigkeit nicht bekannt:* Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.5)

##### **Erkrankungen des Nervensystems und Psychiatrische Erkrankungen**

*Sehr häufig:* Schwindelgefühl

*Häufig:* Kopfschmerzen, Depressionen, Synkope, Geschmacksstörung

*Gelegentlich:* Verwirrheitszustände, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Parästhesien, Vertigo, verminderte Libido

*Selten:* verändertes Träumen, Schlafstörungen, Parese (aufgrund einer Hypokaliämie)

### **Augenerkrankungen**

*Sehr häufig:* verschwommenes Sehen

*Gelegentlich:* Xanthopsie

*Häufigkeit nicht bekannt:* Aderhauterguss, akutes Engwinkelglaukom

### **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths**

*Gelegentlich:* Tinnitus

### **Herz- und Gefäßerkrankungen**

*Häufig:* Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie

*Gelegentlich:* Hitzegefühl, Palpitationen, Myokardinfarkt oder zerebraler Insult, vermutlich infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei hochgefährdeten Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

*Selten:* Raynaud-Phänomen, nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)

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

*Sehr häufig:* Husten

*Häufig:* Dyspnoe

*Gelegentlich:* Rhinorrhö, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma

*Selten:* Pulmonale Infiltrate, 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, Magenreizung, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus, Blähungen

*Selten:* Stomatitis/apthöse Ulzerationen, Glossitis

*Sehr selten:* Intestinales Angioödem

### **Leber- und Gallenerkrankungen**

*Selten:* Leberversagen, hepatische Nekrose (möglicherweise tödlich), Hepatitis, cholestatischer Ikterus, Cholezystitis (insbesondere bei Patienten mit vorbestehendem Gallensteinleiden)

### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

*Häufig:* Ausschlag (Exanthem), Überempfindlichkeit/Angioödem: Angioödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4)



*Gelegentlich:* Diaphoresese, Pruritus, Urtikaria, Alopezie, Photosensibilitätsreaktionen

*Selten:* Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Purpura, kutaner Lupus erythematoses und kutane Lupus erythematoses ähnliche Reaktionen, Pemphigus, Erythroderma, anaphylaktische Reaktionen

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

### **Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen**

*Häufig:* Muskelspasmen

*Gelegentlich:* Arthralgie

### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

*Gelegentlich:* Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen, Proteinurie

*Selten:* Oligurie, interstitielle Nephritis

### **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

*Gelegentlich:* Impotenz

*Selten:* Gynäkomastie

### **Allgemeine Erkrankungen**

*Sehr häufig:* Asthenie

*Häufig:* Schmerzen im Brustkorb, Müdigkeit,

*Gelegentlich:* Unwohlsein, Fieber

### **Untersuchungen**

*Häufig:* Hyperkaliämie, Anstieg von Serum-Kreatinin

*Gelegentlich:* Anstieg von Serum-Harnstoff, Hyponatriämie

*Selten:* Anstieg der Leberenzyme, Anstieg von Serum-Bilirubin

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

## 4.9 Überdosierung

Es liegen keine speziellen Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit Benalapril PLUS vor. Die Behandlung erfolgt symptomatisch und unterstützend. Die Einnahme von Benalapril PLUS sollte abgebrochen und der Patient engmaschig überwacht werden. Wurden die Tabletten erst kurz zuvor eingenommen, sind empfohlene Maßnahmen: das Herbeiführen des Erbrechens, die Einnahme von medizinischer Kohle und die Gabe eines Laxans sowie die Behandlung der Dehydratation, der Elektrolytdisbalance und des Blutdruckabfalls mit etablierten Maßnahmen.

### Enalaprilmaleat

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 Kreislaufversagen, Elektrolytverluste, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindelgefühl, Angstgefühl und Husten auftreten. Nach Einnahme von 300 mg bzw. 440 mg Enalapril wurden 100- bzw. 200-fach höhere Serum-Konzentrationen 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 und Natriumsulfat). Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei therapierefraktärer Bradykardie ist ein Schrittmacher indiziert. Die Vitalparameter, Serum-Elektrolyt- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum sind fortlaufend zu überwachen.

### Hydrochlorothiazid

Die häufigsten Anzeichen und Symptome einer Überdosierung werden durch den Elektrolytverlust (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und durch die Dehydrierung, aufgrund der exzessiven Diurese, hervorgerufen. Wurde Digitalis zusätzlich eingenommen, kann die Hypokaliämie kardiale Arrhythmien verstärken.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code: C09BA02

Benalapril PLUS ist eine Kombination aus einem ACE-Hemmer, Enalapril, und einem Diuretikum, Hydrochlorothiazid.

### Enalaprilmaleat

Enalaprilmaleat ist das Maleatsalz von Enalapril, einem Abkömmling von 2 Aminosäuren, L-Alanin und L-Prolin. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-Dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II katalysiert. Nach Resorption wird Enalapril zu Enalaprilat hydrolysiert, welches ACE hemmt. Die ACE-Hemmung

bewirkt eine Abnahme von Angiotensin II im Plasma. Dies führt zu einer erhöhten Plasminogenaktivität (infolge des Wegfalls der negativen Rückkopplung auf die Reninsekretion) und einer Abnahme der Aldosteronsekretion.

ACE ist mit Kininase II identisch. Daher ist es möglich, dass Enalapril auch den Abbau von Bradykinin, einem stark vasodepressorischen Peptid, hemmt. Welche Rolle dieser Mechanismus für die therapeutischen Wirkungen von Enalapril spielt, ist noch unklar.

Obwohl angenommen wird, dass Enalapril den Blutdruck in erster Linie über den Mechanismus der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems senkt, wirkt Enalapril auch bei Hypertonie-Patienten mit niedrigem Reninspiegel antihypertensiv.

Die Anwendung von Enalapril bei hypertonen Patienten führt zu einer Blutdrucksenkung im Liegen und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz signifikant ansteigt.

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

Eine wirksame Hemmung der ACE-Aktivität tritt normalerweise 2 – 4 Stunden nach Einnahme einer Einzeldosis von Enalaprilmaleat ein. Das Einsetzen der antihypertensiven Wirkung wurde meist nach 1 Stunde, die maximale Blutdrucksenkung 4 – 6 Stunden nach Einnahme beobachtet. Die Wirkdauer ist dosisabhängig. Unter den empfohlenen Dosierungen zeigte es sich jedoch, dass die antihypertensive und hämodynamische Wirkung mindestens 24 Stunden lang anhielt.

Bei Patienten mit essenzieller Hypertonie zeigten hämodynamische Studien, dass die Blutdrucksenkung mit einer Abnahme des peripheren arteriellen Widerstandes und einer Zunahme des Herzminutenvolumens einherging, die Herzfrequenz aber kaum verändert war. Nach Einnahme von Enalapril nahm die Nierendurchblutung zu, die glomeruläre Filtrationsrate blieb unverändert. Es gab keine Anzeichen einer Salz- oder Flüssigkeitsretention. Bei Patienten, die vor Behandlung mit Enalapril eine niedrige glomeruläre Filtrationsrate hatten, stieg diese jedoch an.

In klinischen Kurzzeitstudien bei Patienten mit Nierenerkrankung mit und ohne Diabetes wurde nach Einnahme von Enalaprilmaleat eine Abnahme der Albuminurie sowie der Urinausscheidung von IgG und Gesamtprotein beobachtet.

Bei gemeinsamer Anwendung mit Diuretika vom Thiazidtyp sind die blutdrucksenkenden Wirkungen von Enalapril zumindest additiv. Enalapril kann die Entwicklung einer thiazidinduzierten Hypokaliämie verringern oder verhindern.

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

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

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer

Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

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

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

### **Hydrochlorothiazid**

Hydrochlorothiazid ist ein Thiazid-Diuretikum, dessen Wirkung auf der Hemmung der Rückresorption von Natrium im fröhdistalen Nierentubulus beruht. Es erhöht die Ausscheidung von Natrium und Chlorid im Urin und, in geringerem Maße, die Ausscheidung von Kalium und Magnesium. Dadurch wird das Harnvolumen erhöht und eine antihypertensive Wirkung erzielt.

Die diuretische Wirkung setzt nach ca. 2 Stunden ein, sie erreicht nach 4 Stunden ihr Maximum und hält 6 bis 12 Stunden an. Oberhalb einer bestimmten Dosis bleibt die therapeutische Wirkung gleich, während die Nebenwirkungen weiterhin zunehmen. Wenn die Behandlung keine Wirkung zeigt, ist die Erhöhung über die empfohlene Dosis hinaus nicht sinnvoll und führt oft zu Nebenwirkungen.

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).

### **Enalaprilmaleat/Hydrochlorothiazid**

Die gleichzeitige Anwendung von Enalapril und Hydrochlorothiazid führte in klinischen Studien zu einer stärkeren Blutdrucksenkung als die Gabe einer der beiden Substanzen allein; die blutdrucksenkenden Wirkungen addieren sich etwa.

Enalapril vermindert den Hydrochlorothiazid-induzierten Kaliumverlust und verringert damit das Risiko einer Hypokaliämie.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Enalaprilmaleat

#### Resorption

Enalapril wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert, wobei die maximalen Plasmakonzentrationen innerhalb einer Stunde erreicht werden. Nach oraler Einnahme von Enalaprilmaleat in Tablettenform beträgt die Resorption ungefähr 60 %, basierend auf der Wiederfindungsrate im Urin. Die Resorptionsrate nach oraler Einnahme wird nicht durch das Vorhandensein von Nahrung im Magendarmtrakt beeinflusst.

Nach der Resorption wird oral aufgenommenes Enalaprilmaleat rasch weitgehend zu Enalaprilat hydrolysiert, einem potenten Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer. Die Spitzenplasmakonzentrationen von Enalaprilat zeigen sich ca. 4 Stunden nach oraler Gabe einer Enalaprilmaleat-Tablette. Die effektive Akkumulationshalbwertszeit von Enalaprilat nach oraler Mehrfachgabe beträgt 11 Stunden. Bei Probanden mit normaler Nierenfunktion wurden die Steady-State-Serum-Konzentrationen von Enalaprilat ca. 4 Tage nach Therapiebeginn erreicht.

#### Verteilung

Im Bereich der therapeutisch relevanten Konzentrationen liegt die Plasmaproteinbindung von Enalaprilat beim Menschen nicht über 60 %.

#### Biotransformation

Außer der Konversion zu Enalaprilat liegen keine weiteren Hinweise für einen signifikanten Metabolismus von Enalapril vor.

#### Elimination

Die Ausscheidung von Enalaprilat erfolgt überwiegend renal. Die Hauptbestandteile im Urin sind Enalaprilat, das ca. 40 % der Dosis ausmacht, und unverändertes Enalapril (ca. 20 %).

#### Nierenfunktionseinschränkung

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

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 40 – 60 ml/min) war die Steady-State-AUC von Enalaprilat nach der Anwendung von 5 mg/Tag ca. doppelt so groß wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) war die AUC ca. achtmal größer. Die effektive Halbwertszeit von Enalaprilat nach Mehrfachdosen ist bei Niereninsuffizienz in diesem Stadium verlängert, das Erreichen des Steady State ist verzögert.

#### Stillzeit

Nach oraler Verabreichung von Einzeldosen zu 20 mg bei fünf Frauen post partum betrug der Spitzenwert der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch nach vier bis sechs Stunden im Durchschnitt 1,7 µg/l (Bereich 0,54 bis 5,9 µg/l).

Auch die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalaprilat innerhalb von 24 Stunden betragen im Durchschnitt 1,7 µg/l (Bereich 1,2 bis 2,3 µg/l); sie traten zu verschiedenen Zeitpunkten auf. Ausgehend von diesen Daten ist die maximale Menge Enalapril bei einem ausschließlich gestillten Säugling auf etwa 0,16 % der verabreichten mütterlichen Dosis zu schätzen.

Bei einer Frau, die 11 Monate lang täglich 10 mg Enalapril oral einnahm, betragen die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch vier Stunden nach

Einnahme 2 µg/l und etwa neun Stunden nach Einnahme 0,75 µg/l. Die im Verlaufe von 24 Stunden in der Milch gemessene Gesamtmenge von Enalapril und Enalaprilat betrug 1,44 µg/l bzw. 0,63 µg/l.

Vier Stunden nach einer Einzeldosis von 5 mg Enalapril bei einer Mutter und 10 mg bei zwei Müttern konnten keine Enalaprilat-Mengen in der Milch nachgewiesen werden (< 0,2 µg/l); Enalapril-Mengen wurden nicht bestimmt.

### **Hydrochlorothiazid**

Hydrochlorothiazid wird bei oraler Gabe relativ rasch zu etwa 80 % resorbiert, Nahrung beeinflusst die Resorption nur geringfügig. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 2 bis 5 Stunden erreicht. Hydrochlorothiazid wird zu 50 bis 60 % an Albumin gebunden, reichert sich aber insbesondere in den Erythrozyten an. Die mittlere Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 5 bis 15 Stunden.

Hydrochlorothiazid wird nahezu vollständig (> 95 %) unverändert renal ausgeschieden.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Entsprechend den Studien zur Reproduktionstoxizität hat Enalaprilmaleat keine Wirkungen auf Fruchtbarkeit und Fortpflanzung bei Ratten und wirkt nicht teratogen. In einer Studie, in der weibliche Ratten Enalaprilmaleat vor der Paarung und während der Gestationszeit erhielten, kam es während der Säugeperiode zu einer erhöhten Todesrate bei den Jungtieren. Es wurde nachgewiesen, dass die Substanz plazentagängig ist und in die Muttermilch übergeht. Die Klasse der ACE-Hemmer wirkt nachweislich fetotoxisch (Schädigung und/oder Tod des Fetus), wenn sie im 2. oder 3. Trimester gegeben werden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Lactose-Monohydrat  
Leichtes basisches Magnesiumcarbonat  
Gelatine  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
Eisen(III)-hydroxid-oxid, gelb (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

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

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

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

Blisterpackung aus mit harter Aluminiumfolie versiegelter Polyamid/Aluminium/Hart-PVC-Folie, Faltschachtel

Packung mit 30 Tabletten (N1)

Packung mit 50 Tabletten (N2)

Packung mit 100 Tabletten (N3)

Klinikpackung mit 400 (20 × 20) Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Keine besonderen Anforderungen

Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

BERLIN-CHEMIE AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Deutschland

Telefon: (030) 6707 - 0 (Zentrale)

Telefax: (030) 6707 - 2120

[www.berlin-chemie.de](http://www.berlin-chemie.de)

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

46057.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 05.08.2004

Datum der Verlängerung der Zulassung: 20.01.2011

### **10. STAND DER INFORMATION**

März 2024

### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig