

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enalapril ratiopharm 5 mg - Tabletten
Enalapril ratiopharm 10 mg - Tabletten
Enalapril ratiopharm 20 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 5 mg Enalaprilmaleat.
Jede Tablette enthält 10 mg Enalaprilmaleat.
Jede Tablette enthält 20 mg Enalaprilmaleat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 129,8 mg Lactose-Monohydrat.
Jede Tablette enthält 124,6 mg Lactose-Monohydrat.
Jede Tablette enthält 117,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Enalapril ratiopharm 5 mg - Tabletten
Runde, bikonvexe, weiße Tabletten mit Bruchkerbe (snap-tab).

Enalapril ratiopharm 10 mg - Tabletten
Runde, bikonvexe, rotbraun gefärbte, weiß-gesprenkelte Tabletten mit Bruchkerbe (snap-tab).

Enalapril ratiopharm 20 mg - Tabletten
Runde, bikonvexe, hell-orange gefärbte, weiß-gesprenkelte Tabletten mit Bruchkerbe (snap-tab).

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung von Hypertonie
- Behandlung von symptomatischer Herzinsuffizienz
- Prävention von symptomatischer Herzinsuffizienz bei Patienten mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (Ejektionsfraktion $\leq 35\%$) (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Resorption von Enalapril ratiopharm wird durch die Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Die Dosis soll individuell dem Zustand des Patienten (siehe Abschnitt 4.4) und dem Ansprechen des Blutdrucks angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Die Daten aus klinischen Studien zur Anwendung von Enalapril bei pädiatrischen Patienten mit Hypertonie sind begrenzt (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2).

Hypertonie

Die Anfangsdosis beträgt 5 bis maximal 20 mg, je nach Schweregrad der Hypertonie und dem Zustand des Patienten (siehe unten). Enalapril ratiopharm wird einmal täglich verabreicht. Bei leichter Hypertonie beträgt die empfohlene Anfangsdosis 5 – 10 mg. Bei Patienten mit stark aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (z.B. bei renovaskulärer Hypertonie, Salz- und/oder Volumenmangel, Herzdekompensation oder schwerer Hypertonie) kann es zu einem übermäßigen Blutdruckabfall bei Therapiebeginn kommen. Bei diesen Patienten ist die Therapie mit 5 mg oder einer geringeren Dosis sowie unter engmaschiger ärztlicher Überwachung einzuleiten.

Eine vorausgegangene Therapie mit hoch dosierten Diuretika kann zu Volumenmangel führen, so dass die Gefahr einer Hypotonie bei Therapiebeginn mit Enalapril besteht. Bei diesen Patienten ist die Therapie mit 5 mg oder einer geringeren Dosis einzuleiten. Wenn möglich sollen die Diuretika 2- 3 Tage lang abgesetzt werden, bevor die Therapie mit Enalapril ratiopharm eingeleitet wird. Die Nierenfunktion und Serum-Kalium-Werte sollen überwacht werden.

Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 20 mg täglich. Die maximale Erhaltungsdosis beträgt 40 mg pro Tag.

Herzinsuffizienz / Asymptomatische linksventrikuläre Dysfunktion

Enalapril ratiopharm wird bei der Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz üblicherweise zusätzlich zu Diuretika und – wenn angezeigt – Digitalis oder Betablockern angewendet. Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz oder asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion beträgt die Anfangsdosis von Enalapril ratiopharm 2,5 mg. Die Therapie ist unter engmaschiger ärztlicher Überwachung einzuleiten, um die anfängliche Wirkung auf den Blutdruck zu ermitteln. Kommt es nach Einleitung einer Therapie mit Enalapril ratiopharm bei Herzinsuffizienz nicht zu einer symptomatischen Hypotonie oder ist diese behoben, soll die Dosis schrittweise auf die übliche Erhaltungsdosis von 20 mg gesteigert werden. Die Erhaltungsdosis kann als Einzeldosis gegeben oder auf zwei Gaben verteilt werden, je nach Verträglichkeit. Diese Dosistitration sollte über einen Zeitraum von 2 – 4 Wochen erfolgen. Die Maximaldosis von 40 mg pro Tag wird auf zwei Gaben verteilt.

Tabelle 1: Empfohlene Dosistitration von Enalapril ratiopharm bei Patienten mit Herzinsuffizienz/ asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion

Woche	Dosis (mg/Tag)
Woche 1	Tage 1 bis 3: 2,5 mg/Tag* als Einzeldosis Tage 4 bis 7: 5 mg/Tag auf 2 Gaben verteilt
Woche 2	10 mg/Tag als Einzeldosis oder auf 2 Gaben verteilt
Wochen 3 und 4	20 mg/Tag als Einzeldosis oder auf 2 Gaben verteilt

* Besondere Vorsichtsmaßnahmen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder unter Diuretika sind zu beachten (siehe Abschnitt 4.4).

Vor und nach Beginn der Therapie mit Enalapril ratiopharm sollen Blutdruck und Nierenfunktion engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4), da über Hypotonie und (seltener) nachfolgendem Nierenversagen berichtet wurde. Bei Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, soll – falls möglich – deren Dosis vor Beginn der Behandlung mit Enalapril ratiopharm verringert werden. Eine hypotone Reaktion bei Therapiebeginn mit Enalapril ratiopharm bedeutet nicht, dass auch während der

Dauerbehandlung mit Enalapril ratiopharm solche Reaktionen auftreten werden und schließt die Weiterbehandlung mit dem Arzneimittel nicht aus. Serum-Kalium und die Nierenfunktion sollen ebenfalls überwacht werden.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Grundsätzlich sollen die Abstände zwischen den Anwendungen von Enalapril verlängert und/oder die Dosis reduziert werden.

Tabelle 2: Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Kreatinin-Clearance (Kr-Cl) ml/min	Anfangsdosis mg/Tag
30 < Kr-Cl < 80 ml/min	5 – 10 mg
10 < Kr-Cl ≤ 30 mg/min	2,5 mg
Kr-Cl ≤ 10 ml/min	2,5 mg an Dialysetagen*

* Siehe Abschnitt 4.4 Enalaprilat ist dialysierbar. An dialysefreien Tagen richtet sich die Dosis nach der Blutdrucksenkung.

Anwendung bei älteren Patienten

Die Dosis soll sich nach der Nierenfunktion des Patienten richten (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Bei Patienten, die Tabletten schlucken können, soll die Dosis individuell dem Zustand des Patienten und der Blutdrucksenkung angepasst werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis <50 kg und 5 mg für Patienten mit einem Körpergewicht ≥50 kg. Enalapril ratiopharm wird einmal täglich angewendet. Die Dosierung soll sich nach den Erfordernissen des Patienten richten, mit einem Maximum von 20 mg/Tag für Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis <50 kg und von 40 mg/Tag für Patienten ≥50 kg (siehe Abschnitt 4.4).

Enalapril ratiopharm wird nicht für Neugeborene und pädiatrische Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate <30 ml/min/1,73 m² empfohlen, da keine Daten dazu vorliegen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen anderen ACE-Hemmer
- anamnestisch bekanntes, durch vorhergehende Therapie mit einem ACE-Hemmer ausgelöstes Angioödem
- hereditäres oder idiopathisches Angioödem
- 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Enalapril ratiopharm mit Aliskiren-hältigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Enalapril ratiopharm 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

Symptomatische Hypotonie

Bei Patienten mit komplikationsloser Hypertonie wird selten symptomatische Hypotonie beobachtet. Bei hypertonen Patienten kommt es unter Therapie mit Enalapril ratiopharm eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z.B. aufgrund einer Diuretika-Therapie, salzarmer Diät, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz – mit oder ohne einhergehende Niereninsuffizienz – wurde symptomatische Hypotonie beobachtet.

Insbesondere Patienten mit schweren Graden der Herzinsuffizienz, die als Ausdruck des Schweregrades ihrer Erkrankung eine Therapie mit hoch dosierten Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder Nierenfunktionseinschränkungen aufweisen, können davon betroffen sein. Bei diesen Patienten ist die Behandlung unter ärztlicher Überwachung einzuleiten und im weiteren Verlauf immer dann engmaschig zu überwachen, wenn die Dosis von Enalapril ratiopharm und/oder des Diuretikums neu eingestellt wird.

Ähnlich ist auch bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulären Erkrankungen vorzugehen, bei denen ein übermäßiger Blutdruckabfall zu einem Myokard-infarkt oder einem zerebralen Insult führen könnte.

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

Bei manchen Herzinsuffizienz-Patienten mit normalem oder niedrigem Blutdruck kann der systemische Blutdruck durch Enalapril ratiopharm noch weiter absinken. Diese nicht unerwartete Wirkung ist normalerweise kein Grund, die Behandlung abzubrechen. Wird die Hypotonie symptomatisch, kann eine Reduktion der Dosis und das Absetzen des Diuretikums und/oder das Absetzen von Enalapril ratiopharm notwendig werden.

Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

ACE-Hemmer sollen wie alle Vasodilatoren bei Patienten mit einer linksventrikulären Klappenobstruktion und Ausflussbehinderung mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Bei Kreislaufchock und hämodynamisch deutlicher Ausflussbehinderung soll ihre Anwendung vermieden werden.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <80 ml/min) soll die Initialdosis von Enalapril der Kreatinin-Clearance des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Wahl der Erhaltungsdosis richtet sich nach dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung. Eine routinemäßige Kontrolle von Serum-Kalium und Serum-Kreatinin erfolgt im Rahmen der üblichen medizinischen Betreuung dieser Patienten.

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 unter Enalapril-Therapie normalerweise reversibel.

Bei manchen Hypertonikern ohne vorbestehende Nierenerkrankung kann es unter der Kombination von Enalapril mit einem Diuretikum zum Anstieg von Serum- Harnstoff und Kreatinin kommen. Eine Dosisreduktion von Enalapril und/oder ein Absetzen des Diuretikums können erforderlich sein. In diesen Fällen ist an eine möglicherweise zugrundeliegende Nierenarterienstenose zu denken (siehe Abschnitt 4.4 - Renovaskuläre Hypertonie).

Renovaskuläre Hypertonie

Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere sind unter ACE-Hemmer-Therapie besonders gefährdet, einen Blutdruckabfall oder eine

Niereninsuffizienz zu entwickeln. Es kann zum Verlust der Nierenfunktion kommen, wobei oft nur leichte Veränderungen des Serum-Kreatinins bestehen. Bei diesen Patienten ist die Therapie unter engmaschiger ärztlicher Überwachung mit niedrigen Dosen, vorsichtiger Titration und unter Kontrolle der Nierenfunktion einzuleiten.

Nierentransplantation

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

Leberversagen

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

Neutropenie / Agranulozytose

Unter ACE-Hemmer-Therapie wurden Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne besondere Risiko-faktoren tritt selten eine Neutropenie auf. Enalapril soll bei Patienten mit Kollagenosen mit Gefäßbeteiligung, unter Therapie mit Immunsuppressiva, Allopurinol oder Procainamid oder bei Vorliegen mehrerer dieser Risikofaktoren mit äußerster Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei vorstehender 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 sollen angewiesen werden, ihrem Arzt alle Anzeichen einer Infektion zu berichten.

Überempfindlichkeit / Angioödem

Angioödeme von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden bei Patienten, die mit ACE-Hemmern einschließlich Enalapril ratiopharm behandelt wurden, berichtet. Sie können zu jedem Zeitpunkt während der Therapie auftreten. In solchen Fällen ist Enalapril ratiopharm sofort abzusetzen und der Patient ist sorgfältig zu überwachen, um eine vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung aus der Klinik sicher zu stellen. Sogar in Fällen, in denen es nur zu einer Schwellung der Zunge ohne Atemnot kommt, können die Patienten eine vermehrte Überwachung benötigen, da die Behandlung mit Antihistaminika und Corticosteroiden unzureichend sein kann.

Sehr selten wurde über Todesfälle aufgrund von Angioödem im Zusammenhang mit Kehlkopf- oder Zungenödem berichtet. Bei Patienten, bei denen Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, besteht die Wahrscheinlichkeit, eine Atemwegsobstruktion zu erleiden, vor allem bei jenen mit Atemwegsoperationen in der Vorgeschichte.

Sobald Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sodass eine Atemwegsobstruktion droht, ist unverzüglich eine geeignete Therapie einzuleiten, einschließlich der subkutanen Gabe von (0,3 ml–0,5 ml) Epinephrinlösung, 1:1000, und/oder sind Maßnahmen zum Freihalten der Atemwege zu treffen.

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

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

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten

Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Enalapril ratiopharm begonnen werden. Eine Behandlung mit Enalapril ratiopharm darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

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

Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte

Selten kam es während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen können vermieden werden, indem man die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Desensibilisierung zeitweise unterbricht.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese

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

Hämodialyse-Patienten

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.

Hypoglykämie

Diabetes-Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden und eine Behandlung mit einem ACE-Hemmer beginnen, sollen darüber informiert werden, sich engmaschig bezüglich Hypoglykämie zu überwachen, besonders im ersten Monat der gemeinsamen Anwendung (siehe Abschnitt 4.5).

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 soll auch bei der Differential-diagnose des Hustens in Betracht gezogen werden.

Operation / Anästhesie

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

Hyperkaliämie/Serumkalium

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).

Lithium

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Enalapril bei Kindern über 6 Jahren mit Hypertonie liegen begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vor. Zu den anderen Indikationen gibt es keine Daten. Begrenzte Daten zur Pharmakokinetik liegen für Kinder ab 2 Monaten vor (siehe auch Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2). Enalapril ratiopharm wird für Kinder ausschließlich für die Indikation Hypertonie empfohlen.

Enalapril ratiopharm wird nicht für Neugeborene und für pädiatrische Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ empfohlen, da keine Daten dazu vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Schwangerschaft

Während einer Schwangerschaft darf keine Behandlung mit ACE-Hemmern eingeleitet werden. Sofern ein Fortsetzen der Behandlung mit ACE-Hemmern nicht unbedingt erforderlich ist, sollen Patientinnen, die schwanger werden möchten, auf andere blutdrucksenkende Präparate, die über ein etabliertes Sicherheitsprofil für den Einsatz während der Schwangerschaft verfügen, umgestellt werden.

Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, muss die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich beendet, und, wenn nötig, eine alternative Therapie begonnen werden (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 häufiger ein niedriger Plasma-Renin-Spiegel vorliegt.

Sonstige Bestandteile

Lactose:

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

Natrium:

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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).

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).

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Enalapril ratiopharm behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Enalapril ratiopharm zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/ Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Enalapril ratiopharm mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

Ciclosporin

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

Heparin

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

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

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

Andere Antihypertensiva

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

Lithium

Unter der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und Lithium wurden reversible Anstiege der Serum-Lithium-Konzentrationen und toxische Effekte berichtet. Eine gleichzeitige Therapie mit Thiaziddiuretika kann die Serum-Lithium-Konzentrationen und damit das Risiko einer Lithium-Toxizität unter einer ACE-Hemmer-Therapie erhöhen. Die Anwendung von Enalapril mit Lithium wird deshalb nicht empfohlen; soll diese Kombination aber erforderlich sein, sind die Serum-Lithium-

Konzentrationen sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Trizyklische Antidepressiva/Neuroleptika/Anästhetika/Narkotika

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

Nicht steroidale Antiphlogistika (NSAIDs) inklusive selektive Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Inhibitoren
Nichtsteroidale Entzündungshemmer (NSAIDs) inklusive selektive Cyclooxygenase-2-Inhibitoren (COX-2-Inhibitoren) können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva reduzieren. Daher kann die antihypertensive Wirkung von Angiotensin II-Rezeptorantagonisten oder ACE-Inhibitoren durch NSAIDs inklusive selektiven COX-2-Inhibitoren abgeschwächt werden.

Die gemeinsame Anwendung von NSAIDs (inklusive COX-2-Inhibitoren) und Angiotensin II-Rezeptorblockern oder ACE-Hemmern hat eine additive Wirkung auf die Erhöhung des Kaliumspiegels im Serum und kann zu einer Beeinträchtigung 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 Patienten oder Patienten mit verringertem Flüssigkeitsvolumen, einschließlich jenen, die mit Diuretika therapiert werden).

Die Kombination soll daher bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion mit Vorsicht verwendet werden. Die Patienten sollen ausreichend hydratisiert sein, eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Kombinationstherapie und danach in regelmäßigen Abständen soll in Betracht gezogen werden.

Gold

Selten wurden nitroide Reaktionen (Symptome können Gesichts-Flush, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie sein) bei Patienten, die gleichzeitig mit injizierbarem Gold (Natriumaurothiomalat) und ACE-Hemmern (einschließlich Enalapril) behandelt wurden, berichtet.

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 Abschnitte 4.4. und 4.8).

Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und Betablocker

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

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

ACE-Hemmer

Die Anwendung von ACE-Hemmern im 1. Trimenon der Schwangerschaft wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern im 2. und 3. Trimenon der

Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die epidemiologische Evidenz, betreffend das Teratogenitätsrisiko als Folge der Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Trimenons der Schwangerschaft ist nicht schlüssig; dennoch kann eine geringe Erhöhung des Risikos nicht ausgeschlossen werden.

Sofern ein Fortsetzen der Behandlung mit ACE-Hemmern nicht unbedingt erforderlich ist, sollen Patientinnen, die schwanger werden möchten, auf andere blutdrucksenkende Präparate, die über ein etabliertes Sicherheitsprofil für den Einsatz während der Schwangerschaft verfügen, umgestellt werden. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, muss die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich beendet, und, wenn nötig, eine alternative Therapie begonnen werden.

Eine ACE-Hemmer-Exposition im 2. und 3. Trimenon hat toxische Effekte auf den menschlichen Fötus (Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligohydramnie, verlangsamte Ossifikation der Schädelknochen) und auf das Neugeborene (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) (siehe auch Abschnitt 5.3). Mütterliche Oligohydramnie, die sich vermutlich in einer verminderten fetalen Nierenfunktion äußert, ist aufgetreten und könnte zu Kontrakturen der Gliedmaßen, kraniofazialen Deformierungen oder Lungenhypoplasie führen.

Sollte es ab dem 2. Trimenon zu einer ACE-Hemmer-Exposition gekommen sein, werden Ultraschalluntersuchungen zur Kontrolle der Nierenfunktion und des Schädels angeraten. Kinder, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollen engmaschig hinsichtlich einer Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Begrenzte pharmakokinetische Daten weisen sehr geringe Konzentrationen in der Muttermilch nach (siehe Abschnitt 5.2). Obwohl diese Konzentrationen klinisch nicht relevant zu sein scheinen, wird die Anwendung von Enalapril ratiopharm während der Stillzeit bei Frühgeborenen und während der ersten Wochen nach der Geburt, aufgrund des hypothetischen Risikos für kardiovaskuläre und renale Schäden und aufgrund fehlender klinischer Erfahrungen nicht empfohlen.

Bei älteren Kindern kann die stillende Mutter mit Enalapril ratiopharm behandelt werden, wenn die Therapie für die Mutter notwendig ist und das Kind hinsichtlich jeglicher Nebenwirkungen beobachtet wird.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien und nach Markteinführung von Enalapril berichtet.

Tabelle 3: Nebenwirkungen von Enalapril

<i>Systemorgan- klasse</i>	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1,000 bis <1/100)	Selten (≥1/10,000 bis <1/1,000)	Sehr selten (<1/10,000)	Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie (einschließlich aplastischer und hämolytischer Anämie)	Neutropenie, Abnahmen von Hämoglobin und Hämatokrit, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarksdepression, Panzytopenie, Lymphadenopathie-Autoimmunerkrankheiten		
Endokrine Erkrankungen						Syndrom der inadäquaten anti-diuretischen Hormon Sekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4)			
Psychiatrische Erkrankungen		Depression	Verwirrheitszustände, Nervosität, Schlaflosigkeit	abnorme Träume, Schlafstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Kopfschmerzen, Synkope, Geschmacksstörungen	Schläfrigkeit, Parästhesien, Vertigo			
Auge-erkrankungen	Verschwommenes Sehen					
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths			Tinnitus			
Herzerkrankungen		Brustschmerz, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie	Palpitationen, Myokardinfarkt oder zerebraler Insult*, vermutlich infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei Patienten mit hohem Risiko (siehe Abschnitt 4.4)			
Gefäßerkrankungen		Hypotonie (einschließlich orthostatische Hypotonie)	Flush, Orthostatische Hypotonie	Raynaud-Syndrom		

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Dyspnoe	Rhinorrhö, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma	pulmonale Infiltrate, Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit	Diarrhö, Bauchschmerzen	Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Appetitlosigkeit, Magenreizung, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus	Stomatitis/aphthöse Ulzerationen, Glossitis	intestinales Angioödem	
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberversagen, Hepatitis – hepatozellulär oder cholestatisch, einschließlich hepatische Nekrose, Cholestase (einschließlich Ikterus)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Überempfindlichkeit/Angio-neurotisches Ödem: Angio-neurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4)	Diaphoresis, Pruritus, Urtikaria, Alopezie	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Pemphigus, Erythrodermie		Ein Symptomenkomplex wurde berichtet, der mit einigen oder allen der folgenden Nebenwirkungen einhergehen kann: Fieber, Serositis, Vaskulitis, Myalgien/Myositis, Arthralgien/Arthritis, positive ANA-Titer, erhöhte BSG, Eosinophilie und Leukozytose. Hautausschlag, Photosensibilität oder andere dermatologische Manifestationen können auftreten.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelkrämpfe			
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege			Nierenfunktionsstörung, Nierenversagen,	Oligurie		

			Proteinurie			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Impotenz	Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Müdigkeit	Unwohlsein, Fieber			
Untersuchungen		Hyperkaliämie, Anstieg von Serum-Kreatinin	Anstieg von Serum-Harnstoff, Hyponatriämie	Anstieg der Leberenzyme, Anstieg von Serum-Bilirubin		

* die Inzidenzraten waren in klinischen Studien vergleichbar mit jenen zu Placebo bzw. zum aktiven Vergleichspräparat.

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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

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

4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzte Daten zu Überdosierungen beim Menschen vor. Als auffälligste Merkmale einer Überdosierung wurden bisher schwere Hypotonie (Eintritt etwa 6 Stunden nach Tabletteneinnahme) mit gleichzeitiger Blockade des Renin-Angiotensin-Systems und Stupor berichtet.

Als weitere Symptome im Zusammenhang mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern können Kreislaufschock, Elektrolytverluste, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angstgefühl und Husten auftreten. Nach Einnahme von 300 mg bzw. 440 mg Enalapril wurden 100 bzw. 200fach 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 oder Natriumsulfat). Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei therapierefraktärer Bradykardie ist ein Schrittmacher indiziert. Die Vitalparameter, Elektrolyt- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum sind ständig zu überwachen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, ATC-Code: C09AA02

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 vaso-konstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II katalysiert. Nach Resorption wird Enalaprilmaleat zu Enalaprilat hydrolysiert, welches ACE hemmt. Die ACE-Hemmung bewirkt eine Abnahme von Angiotensin II im Plasma. Dies führt zu einer erhöhten Plasma-reninaktivität (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.

Wirkmechanismus

Der blutdrucksenkende Mechanismus von Enalapril wird zwar in erster Linie auf die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zurückgeführt; dennoch wirkt Enalapril sogar bei Patienten mit niedrigem Reninspiegel antihypertensiv.

Pharmakodynamische Wirkungen

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 Enalapril 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 anhält.

Bei Patienten mit essentieller 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 ratiopharm 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 im Allgemeinen an.

In klinischen Kurzzeitstudien bei Patienten mit Nierenerkrankung mit und ohne Diabetes wurde nach Einnahme von Enalapril 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.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz unter Therapie mit Digitalis und Diuretika führte die Behandlung mit Enalaprilmaleat (oral oder i.v.) zu einer Abnahme des peripheren Widerstandes und des Blutdruckes. Das Herzminutenvolumen nahm zu; die Herzfrequenz, die bei Herzinsuffizienzpatienten normalerweise erhöht ist, dagegen nahm ab. Der Lungenkapillardruck war ebenfalls reduziert. Die

körperliche Belastbarkeit und der Grad der Herzinsuffizienz (nach den Kriterien der New York Heart Association) wurden ebenfalls verbessert. Diese Wirkungen blieben bei Langzeittherapie erhalten.

Bei Patienten mit leichter bis mittlerer Herzinsuffizienz verzögerte Enalapril die Progression der Dilatation/Vergrößerung des Herzens und der Herzinsuffizienz, erkennbar an der Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen und systolischen Volumens und der Verbesserung der Ejektionsfraktion.

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

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

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

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie (SOLVD Präventionsstudie) wurde eine Population mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF <35%) untersucht. 4228 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Placebo (n=2117) oder Enalapril (n=2111). In der Placebo-Gruppe kam es bei 818 Patienten zu Herzinsuffizienz oder Todesfällen (38,6%), in der Enalapril-Gruppe dagegen bei 630 Patienten (29,8%) (Risikoreduktion: 29%; 95% KI: 21 – 36%; p<0,001). 518 Patienten der Placebo-Gruppe (24,5%) und 434 der Enalapril-Gruppe (20,6%) starben an einer neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Herzinsuffizienz oder wurden deshalb ins Krankenhaus eingewiesen (Risikoreduktion: 20%; 95% KI: 9 – 30%; p<0,001).

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie (SOLVD Behandlungsstudie) wurde eine Population mit symptomatischer Herzinsuffizienz aufgrund systolischer Dysfunktion (EF<35%) untersucht. 2569 Patienten, deren symptomatische Herzinsuffizienz konventionell behandelt wurde, wurden in eine Placebo-Gruppe (n=1284) oder eine Enalapril-Gruppe (n=1285) randomisiert. In der Placebo-Gruppe kam es zu 510 Todesfällen (39,7%), im Vergleich dazu in der Enalapril-Gruppe zu 452 Todesfällen (35,2%) (Risikoreduktion: 16%; 95%

KCI: 5 – 26%; $p=0,0036$). In der Placebogruppe kam es zu 461 Todesfällen kardiovaskulärer Ursache im Vergleich zu 399 Fällen in der Enalapril-Gruppe (Risikoreduktion: 18%; 95% KI: 6 – 28%; $p<0,002$); dies ist vor allem auf eine Abnahme der Todesfälle aufgrund fortschreitender Herzinsuffizienz zurückzuführen (251 in der Placebo-Gruppe vs. 209 in der Enalapril-Gruppe, Risikoreduktion 22%, 95% KI, 6 – 35%). Weniger Patienten starben aufgrund einer Verschlechterung ihrer Herzinsuffizienz oder wurden deshalb ins Krankenhaus eingewiesen (736 in der Placebo-Gruppe und 613 in der Enalapril-Gruppe; Risikoreduktion 26%; 95% KI: 18 – 34%; $p<0,0001$). Insgesamt senkte Enalapril ratiopharm in der SOLVD Studie bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion das Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden um 23% (95% KI: 11 - 34%; $p<0,001$) und das Risiko, aufgrund einer instabilen Angina pectoris ins Krankenhaus eingewiesen zu werden, um 20% (95% KI: 9 – 29 %; $p<0,001$).

Kinder und Jugendliche

Bei pädiatrischen Patienten über 6 Jahren mit Hypertonie liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Enalapril vor. In einer klinischen Studie mit 110 hypertonen pädiatrischen Patienten im Alter von 6 – 16 Jahren erhielten Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 20 kg und einer glomerulären Filtrationsrate >30 ml/min/1,73 m² und Patienten mit einem Gewicht <50 kg entweder 0,625 mg, 2,5 mg oder 20 mg Enalapril pro Tag; Patienten mit einem Gewicht ≥ 50 kg erhielten entweder 1,25 mg, 5 mg oder 40 mg Enalapril pro Tag. Die 1mal tägliche Gabe von Enalapril senkte den Blutdruck in Abhängigkeit von der Dosis. Die dosisabhängige Blutdrucksenkung von Enalapril zeigte sich übereinstimmend in allen Subgruppen (Alter, Tanner-Stadium, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit). Allerdings scheinen die niedrigsten Dosierungen von 0,625 mg bzw. 1,25 mg – entsprechend durchschnittlich 0,02 mg/kg/Tag – keine gleichmäßige blutdrucksenkende Wirksamkeit zu haben. Die Maximaldosis, die untersucht wurde, war 0,58 mg/kg/Tag (bis zu 40 mg). Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern unterschied sich nicht von dem bei Erwachsenen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Nach der Resorption wird oral aufgenommenes Enalapril rasch weitgehend zu Enalaprilat hydrolysiert, einem potenten Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer. Die Spitzenplasma-konzentrationen von Enalaprilat zeigen sich ca. 4 Stunden nach oraler Gabe einer Enalapriltablette. Die effektive Akkumulationshalbwertszeit von Enalaprilat nach oralen Mehrfachgaben 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 Enalaprilatexposition 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 (siehe Abschnitt 4.2). Enalaprilat kann mittels Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden. Enalaprilat ist mit einer Rate von 62 ml/min dialysierbar.

Kinder und Jugendliche

Eine pharmakokinetische Studie mit mehrfachen Dosierungen wurde bei 40 hypertonen Mädchen und Jungen im Alter von 2 Monaten bis zu 16 Jahren durchgeführt, die oral 0,07 bis 0,14 mg/kg Enalaprilmaleat/Tag erhielten. Insgesamt ergab diese Studie bezüglich der Pharmakokinetik von Enalaprilat keine größeren Unterschiede zwischen Kindern und den bekannten Daten von Erwachsenen. Die Daten weisen auf eine Vergrößerung der AUC (bei Normierung auf Dosen pro Körpergewicht) mit zunehmendem Alter hin; diese Vergrößerung der AUC ist jedoch nicht zu beobachten, wenn die Daten auf die Körperoberfläche normiert werden. Im Steady-State betrug die mittlere effektive Akkumulationshalbwertszeit von Enalaprilat 14 Stunden.

Stillzeit

Nach der oralen Verabreichung einer 20 mg-Einzeldosis an fünf postpartale Frauen lag die durchschnittliche Maximalkonzentration von Enalapril in der Muttermilch 4 bis 6 Stunden nach der Gabe bei 1,7 $\mu\text{g/L}$ (Spanne 0,54 bis 5,9 $\mu\text{g/L}$). Die durchschnittliche Maximalkonzentration von Enalaprilat betrug 1,7 $\mu\text{g/L}$ (Spanne 1,2 bis 2,3 $\mu\text{g/L}$); die Maxima traten innerhalb eines 24-Stunden-Zeitraumes zu unterschiedlichen Zeiten auf.

Ausgehend von den Daten der Maximalkonzentrationen in der Muttermilch, würde die errechnete Maximalaufnahme eines ausschließlich gestillten Kindes bei ca. 0,16 % der gewichtsspezifisch angepassten Dosis der Mutter liegen.

Eine Frau, die über 11 Monate hinweg eine tägliche Dosis von 10 mg Enalapril einnahm, zeigte in der Muttermilch 4 Stunden nach der Einnahme Enalapril-Maximalkonzentrationen von 2 $\mu\text{g/L}$ und 9 Stunden nach der Einnahme Enalaprilat-Maximalkonzentrationen von 0,75 $\mu\text{g/L}$.

Innerhalb einer Zeitspanne von 24 Stunden betrug die jeweilige gemessene Gesamtmenge von Enalapril und Enalaprilat in der Muttermilch 1,44 und 0,63 $\mu\text{g/L}$ Milch. 4 Stunden nach der Gabe von Einzeldosen im Ausmaß von 5 mg Enalapril an eine Mutter und 10 mg an zwei Mütter waren keine Enalapril-Konzentrationen in der Muttermilch nachweisbar ($< 0,2$ $\mu\text{g/L}$); die Enalapril-Konzentrationen konnte nicht bestimmt werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den präklinischen Daten (übliche Untersuchungen zur pharmakologischen Verträglichkeit, zur Toxizität bei wiederholt verabreichten Dosen, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial) ergaben sich keine Hinweise auf eine besondere Gefährdung für den Menschen. Entsprechend den Studien zur Reproduktionstoxizität hat Enalapril keine Wirkungen auf Fruchtbarkeit und Fortpflanzung bei Ratten und wirkt nicht teratogen. In einer Studie, in der weibliche Ratten Enalapril 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 Feten), wenn sie im 2. oder 3. Trimenon gegeben werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Enalapril ratiopharm 5 mg - Tabletten
Natriumhydrogencarbonat

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Hyprolose
Talkum
Magnesiumstearat

Enalapril ratiopharm 10 mg - Tabletten

Natriumhydrogencarbonat
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Talkum
Magnesiumstearat
Eisenoxid, rot (E 172)

Enalapril ratiopharm 20 mg - Tabletten

Natriumhydrogencarbonat
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Talkum
Magnesiumstearat
Eisenoxid, rot (E 172)
Eisenoxid, gelb (E 172)

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 Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Laminierte OPA-Alu-PVC/Alu (45/20 µm) Blisterpackungen

Enalapril ratiopharm 5 mg - Tabletten

Originalpackung mit 10 Tabletten (ebenfalls Packungsgröße für Ärztemuster)
Originalpackung mit 20 Tabletten
Originalpackung mit 28 Tabletten
Originalpackung mit 28x1 Tabletten (Unit dose)
Originalpackung mit 30 Tabletten
Originalpackung mit 30x1 Tabletten (Unit dose)
Originalpackung mit 49 Tabletten
Originalpackung mit 49x1 Tabletten (Unit dose)
Originalpackung mit 50 Tabletten
Originalpackung mit 50x1 Tabletten (Unit dose)
Originalpackung mit 60 Tabletten
Originalpackung mit 90 Tabletten
Originalpackung mit 98 Tabletten
Originalpackung mit 98x1 Tabletten (Unit dose)

Originalpackung mit 100 Tabletten
Originalpackung mit 100x1 Tabletten (Unit dose)
Originalpackung mit 120 Tabletten
Originalpackung mit 120x1 Tabletten (Unit dose)
Originalpackung mit 500 Tabletten

Enalapril ratiopharm 10 mg - Tabletten

Originalpackung mit 10 Tabletten (ebenfalls Packungsgröße für Ärztemuster)
Originalpackung mit 28 Tabletten
Originalpackung mit 28x1 Tabletten (Unit dose)
Originalpackung mit 30 Tabletten
Originalpackung mit 30x1 Tabletten (Unit dose)
Originalpackung mit 49 Tabletten
Originalpackung mit 49x1 Tabletten (Unit dose)
Originalpackung mit 50 Tabletten
Originalpackung mit 50x1 Tabletten (Unit dose)
Originalpackung mit 60 Tabletten
Originalpackung mit 90 Tabletten
Originalpackung mit 98 Tabletten
Originalpackung mit 98x1 Tabletten (Unit dose)
Originalpackung mit 100 Tabletten
Originalpackung mit 100x1 Tabletten (Unit dose)

Enalapril ratiopharm 20 mg - Tabletten

Originalpackung mit 10 Tabletten (ebenfalls Packungsgröße für Ärztemuster)
Originalpackung mit 14 Tabletten
Originalpackung mit 28 Tabletten
Originalpackung mit 28x1 Tabletten (Unit dose)
Originalpackung mit 30 Tabletten
Originalpackung mit 30x1 Tabletten (Unit dose)
Originalpackung mit 49 Tabletten
Originalpackung mit 49x1 Tabletten (Unit dose)
Originalpackung mit 50 Tabletten
Originalpackung mit 50x1 Tabletten (Unit dose)
Originalpackung mit 56 Tabletten
Originalpackung mit 60 Tabletten
Originalpackung mit 90 Tabletten
Originalpackung mit 98 Tabletten
Originalpackung mit 98x1 Tabletten (Unit dose)
Originalpackung mit 100 Tabletten
Originalpackung mit 100x1 Tabletten (Unit dose)
Originalpackung mit 112 Tabletten
Originalpackung mit 500 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.-Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
E-Mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Enalapril ratiopharm 5 mg - Tabletten: Z.Nr.: 1-23673
Enalapril ratiopharm 10 mg - Tabletten: Z.Nr.: 1-23674
Enalapril ratiopharm 20 mg - Tabletten: Z.Nr.: 1-23675

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Juni 2000
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. September 2010

10. STAND DER INFORMATION

02.2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.