

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enalapril G.L. 5 mg-Tabletten  
Enalapril G.L. 10 mg-Tabletten  
Enalapril G.L. 20 mg-Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Enalapril G.L. 5 mg-Tabletten:

1 Tablette enthält 5 mg Enalaprilmaleat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 42,81 mg Lactose-Monohydrat und 0,687 mg Natrium.

#### Enalapril G.L. 10 mg-Tabletten:

1 Tablette enthält 10 mg Enalaprilmaleat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 85,62 mg Lactose-Monohydrat und 1,374 mg Natrium.

#### Enalapril G.L. 20 mg-Tabletten:

1 Tablette enthält 20 mg Enalaprilmaleat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 171,24 mg Lactose-Monohydrat und 2,747 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

#### Enalapril G.L. 5 mg-Tabletten:

Weißer, oblonge, bikonvexe Tabletten mit Bruchkerbe.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

#### Enalapril G.L. 10 mg-Tabletten:

Weißer, runde, abgeflachte Tabletten mit Bruchkerbe.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

#### Enalapril G.L. 20 mg-Tabletten:

Weißer, runde, abgeflachte Tabletten mit Bruchkerbe.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der Hypertonie
- Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz

- Prävention der symptomatischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF]  $\leq$  35%)

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Die Dosis ist individuell dem Zustand des Patienten (siehe auch Abschnitt 4.4) und der Wirkung auf den Blutdruck anzupassen.

#### Hypertonie

Die Anfangsdosis beträgt 5 bis maximal 20 mg, je nach Schweregrad der Hypertonie und dem Zustand des Patienten. Enalapril G.L. wird einmal täglich verabreicht.

Bei *leichter Hypertonie* beträgt die empfohlene Anfangsdosis 5 bis 10 mg.

Bei Patienten mit *stark aktiviertem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (z.B. bei renaler 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 ärztlicher Überwachung einzuleiten.

Eine *vorausgegangene Therapie mit hochdosierten Diuretika* kann zu Volumenmangel führen, so dass die Gefahr einer Hypotonie bei Therapiebeginn mit Enalaprilmaleat besteht. Bei diesen Patienten wird eine Anfangsdosis von 5 mg oder weniger empfohlen. Wenn möglich, sind die Diuretika 2 bis 3 Tage lang abzusetzen, bevor die Therapie mit Enalaprilmaleat eingeleitet wird. Die Nierenfunktion und Serumkaliumwerte sind zu überwachen.

Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 20 mg Enalaprilmaleat täglich.

Die maximale Erhaltungsdosis beträgt 40 mg Enalaprilmaleat pro Tag.

#### Herzinsuffizienz/asymptomatische linksventrikuläre Dysfunktion

Enalapril G.L. wird bei der Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz üblicherweise zusätzlich zu Diuretika und – wenn angezeigt – Digitalis oder Betablockern angewendet (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz oder asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion beträgt die Anfangsdosis von Enalaprilmaleat 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 Enalaprilmaleat bei Herzinsuffizienz nicht zu einer symptomatischen Hypotonie oder ist diese behoben, wird die Dosis schrittweise auf die übliche Erhaltungsdosis von 20 mg erhöht. Die Erhaltungsdosis kann je nach Verträglichkeit als Einzeldosis gegeben oder auf zwei Gaben verteilt werden.

Diese Dosistitration hat über einen Zeitraum von 2 bis 4 Wochen zu erfolgen.

Die Maximaldosis von 40 mg pro Tag wird auf zwei Gaben verteilt.

Tabelle 1: Vorschlag zur Dosistitration von Enalaprilmaleat bei Patienten mit Herzinsuffizienz/asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion:

Woche	Dosis (mg/Tag)
Woche 1	<b>Tage 1 bis 3:</b> 2,5 mg/Tag* als Einzeldosis <b>Tage 4 bis 7:</b> 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 bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Diuretika sind zu beachten (siehe Abschnitt 4.4).

Vor und nach Beginn der Therapie mit Enalapril G.L. sind Blutdruck und Nierenfunktion engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4), da über Hypotonie und (seltener)

nachfolgendes Nierenversagen berichtet wurde.

Bei Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, ist – falls möglich – deren Dosis vor Beginn der Behandlung mit Enalapril G.L. zu verringern.

Das Auftreten von Hypotonie bei Therapiebeginn mit Enalapril G.L. bedeutet nicht, dass auch während der Dauerbehandlung mit Enalapril G.L. hypotone Reaktionen wieder auftreten und schließt die Weiterbehandlung mit dem Arzneimittel nicht aus.

Serumkalium und die Nierenfunktion sind ebenfalls zu überwachen.

#### Besondere Patientengruppen:

##### *Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion*

Grundsätzlich sind die Abstände zwischen den Einnahmen von Enalapril G.L. zu verlängern und/oder die Dosis zu reduzieren.

Tabelle 2: Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

<b>Kreatinin-Clearance (Kr-Cl) ml/min</b>	<b>Anfangsdosis mg/Tag</b>
30 < Kr-Cl < 80 ml/min	5 bis 10 mg
10 < Kr-Cl ≤ 30 ml/min	2,5 mg
Kr-Cl ≤ 10 ml/min	2,5 mg an Dialyse-Tagen*

\* Siehe auch Abschnitt 4.4 unter „Hämodialyse-Patienten“.

Enalaprilat ist dialysierbar. An dialysefreien Tagen richtet sich die Dosis nach der Blutdrucksenkung.

##### *Ältere Patienten*

Die Dosis richtet sich nach der Nierenfunktion des Patienten (siehe auch Abschnitt 4.4).

##### *Kinder und Jugendliche*

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

Bei Patienten, die Tabletten schlucken können, wird die Dosis individuell dem Zustand des Patienten und dem Ansprechen des Blutdrucks angepasst. 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 G.L. wird einmal täglich angewendet. Die Dosierung richtet sich nach den Erfordernissen des Patienten, wobei ein Maximum von 20 mg/Tag für Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis < 50 kg und von 40 mg/Tag für Patienten ≥ 50 kg nicht überschritten werden darf (siehe Abschnitt 4.4).

Enalapril wird nicht für Neugeborene und pädiatrische Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> empfohlen, da keine Daten dazu vorliegen.

#### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Die Resorption von Enalaprilmaleat wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Die Einnahme von Enalapril G.L. kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Enalapril G.L. muss mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

Die Tagesmenge wird in der Regel morgens auf einmal eingenommen, kann aber ggf. auch auf zwei Einnahmen (morgens und abends) verteilt werden.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere ACE-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;

- Angioödem in der Anamnese, ausgelöst durch eine frühere Therapie mit einem ACE-Hemmer;
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem;
- Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Gleichzeitige Anwendung von Enalapril G.L. mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Enalapril G.L. 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**

##### 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, so hat dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck zu erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sind bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig anzuwenden.

##### Symptomatische Hypotonie

Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie wird selten eine symptomatische Hypotonie beobachtet.

Bei hypertonen Patienten kommt es unter Therapie mit Enalapril G.L. eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z.B. aufgrund einer Diuretika-Therapie, salzarter Diät, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen (siehe Abschnitte 4.5. und 4.8).

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz – mit oder ohne begleitende Niereninsuffizienz – wurden symptomatische Hypotonien beobachtet.

Dies ist vor allem bei Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz wahrscheinlich, die als Ausdruck des Schweregrades ihrer Erkrankung eine Therapie mit hochdosierten Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder Nierenfunktionseinschränkungen aufweisen.

Bei diesen Patienten ist die Behandlung unter ärztlicher Überwachung einzuleiten und im weiteren Verlauf immer dann engmaschig zu überwachen, wenn die Dosis von Enalapril G.L. 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 Myokardinfarkt oder einem zerebralen Insult führen könnte.

Falls es zu einer Hypotonie kommt, ist der Patient in eine liegende Position zu bringen und – falls erforderlich – eine intravenöse Kochsalzinfusion zu verabreichen.

Eine vorübergehende hypotone Reaktion ist keine Kontraindikation für die weitere Behandlung, die normalerweise problemlos weitergeführt werden kann, sobald sich der Blutdruck nach einer Volumenssubstitution normalisiert hat.

Bei manchen Herzinsuffizienz-Patienten mit normalem oder niedrigem Blutdruck kann der systemische Blutdruck durch die Anwendung von Enalapril G.L. noch weiter absinken. Diese nicht unerwartete Wirkung ist normalerweise kein Grund, das Arzneimittel abzusetzen. Wird der Blutdruckabfall symptomatisch, kann es notwendig werden, die Dosis von Enalapril G.L. zu reduzieren und/oder das Diuretikum und/oder Enalapril G.L. abzusetzen.

### Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

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

### Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) wird die Initialdosis von Enalapril der Kreatinin-Clearance des Patienten angepasst (siehe Abschnitt 4.2).

Die Wahl der Erhaltungsdosis richtet sich nach dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung. Eine routinemäßige Kontrolle von Serumkalium und Serumkreatinin erfolgt im Rahmen der üblichen medizinischen Betreuung dieser Patienten.

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.

Bei manchen Hypertonikern ohne vorbestehende Nierenerkrankung kann es unter der Kombination von Enalapril mit einem Diuretikum zum Anstieg von Serumharnstoff 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 unter „Renovaskuläre Hypertonie“ unterhalb).

### Renovaskuläre Hypertonie

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

### Nierentransplantation

Hinsichtlich der Behandlung mit Enalapril G.L. von Patienten mit frischer Nierentransplantation liegen keine Erfahrungen vor. Daher wird die Behandlung mit Enalapril G.L. für diese Patienten nicht empfohlen.

### Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertensiva an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Enalapril G.L. nicht empfohlen.

### Proteinurie

Bei Patienten mit bestehender Nierenfunktionseinschränkung oder nach Gabe relativ hoher Dosen eines ACE-Hemmers kann es selten zu Proteinurie kommen. Bei klinisch signifikanter Proteinurie (mehr als 1 g/Tag) darf Enalapril G.L. nur nach sehr kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung und unter regelmäßiger Kontrolle klinischer und laborchemischer Parameter angewendet werden.

### 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. Bei Patienten, die unter ACE-Hemmern einen Ikterus oder einen deutlichen Anstieg der Leberenzyme entwickeln, muss der ACE-Hemmer abgesetzt werden und eine entsprechende medizinische Behandlung erfolgen.

#### 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 ist bei Patienten mit Kollagenosen mit Gefäßbeteiligung, unter Therapie mit Immunsuppressiva, Allopurinol, Procainamid oder bei Vorliegen mehrerer dieser Risikofaktoren mit äußerster Vorsicht anzuwenden, insbesondere bei vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Bei manchen dieser Patienten traten schwere Infektionen auf, die in einigen Fällen auch nicht auf intensive Antibiotika-Therapie ansprachen. Wenn Enalapril bei solchen Patienten angewendet wird, ist eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl angeraten und die Patienten sind anzuweisen, ihrem Arzt alle Anzeichen einer Infektion zu berichten.

#### Überempfindlichkeit/Angioödem

Angioödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf (mit oder ohne Atembeschwerden) wurden unter ACE-Hemmern einschließlich Enalapril G.L. berichtet. Sie können zu jedem Zeitpunkt während der Therapie auftreten. In solchen Fällen ist Enalapril G.L. unverzüglich abzusetzen. Der Patient ist sorgfältig zu überwachen, um eine vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung aus der Klinik sicherzustellen.

Selbst in Fällen, bei denen nur eine Schwellung der Zunge vorliegt, ohne Atembeschwerden, kann ein längerer Beobachtungszeitraum erforderlich sein, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden möglicherweise nicht ausreichend ist.

Sehr selten wurde über Todesfälle als Folge von Angioödem berichtet, die mit Kehlkopf- und Zungenödem assoziiert waren. Bei Patienten mit Beteiligung von Zunge, Glottis oder Kehlkopf, insbesondere solchen mit Operationen an den Atemwegen in der Anamnese, ist es wahrscheinlich, dass eine Atemwegsobstruktion auftritt. Sobald Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sodass eine Atemwegsobstruktion droht, ist unverzüglich eine geeignete Therapie einzuleiten (z.B. subkutane Gabe von 0,3 bis 0,5 ml einer Epinephrin-Lösung [1:1.000]) und/oder sind Maßnahmen zur Sicherung der Durchgängigkeit 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 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 G.L. begonnen werden. Eine Behandlung mit Enalapril G.L. 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 (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren 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 vorübergehend unterbricht.

#### Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese

Selten kam es während einer Low-Density-Lipoprotein-Apherese (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 vorübergehend 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

Diabetische Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden und eine ACE-Hemmer-Behandlung beginnen, müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie genau auf mögliche Anzeichen einer Hypoglykämie zu achten haben, insbesondere während des ersten Monats der gemeinsamen Anwendung (siehe Abschnitt 4.5).

#### Husten

Im Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Typischerweise ist der Husten trocken und persistierend und klingt nach Absetzen der Therapie ab.

Ein durch ACE-Hemmer induzierter Husten ist bei der Differentialdiagnose des Hustens in Betracht zu ziehen.

#### Operationen/Anästhesie

Bei Patienten, die einer größeren Operation unterzogen werden oder eine Anästhesie mit blutdrucksenkenden Substanzen 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.

#### 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 beeinträchtigter Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sind bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht anzuwenden.

Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Weitere Risikofaktoren für das Auftreten einer Hyperkaliämie sind:

- Alter (> 70 Jahre)
- Diabetes mellitus
- Dehydratation
- akute kardiale Dekompensation
- metabolische Azidose

- gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Werte führen können (z.B. Heparin)

Hyperkaliämie kann zu schwerwiegenden, manchmal letalen Arrhythmien führen. Ist die gleichzeitige Gabe von Enalapril mit einer der oben genannten Substanzen erforderlich, muss deren Anwendung mit besonderer Vorsicht und unter regelmäßiger Überwachung der Serum-Kalium-Werte erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Lithium

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

#### 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 Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2).

Enalapril G.L. wird für Kinder und Jugendliche ausschließlich für die Indikation Hypertonie empfohlen.

Enalapril G.L. 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 und Stillzeit

Die Behandlung mit einem ACE-Hemmer darf nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unbedingt notwendig angesehen wird, muss vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt.

Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, muss die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.6).

Während der Stillzeit wird die Anwendung von Enalapril nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.6 und 5.2).

#### Ethnische Unterschiede

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

#### Gestörte Immunreaktion, Kollagenkrankheit oder Psoriasis

Enalapril G.L. ist bei Vorliegen einer gestörten Immunreaktion, Kollagenkrankheit (wie z.B. Lupus erythematodes, Sklerodermie) oder Psoriasis nur nach kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung einzusetzen. Dies gilt insbesondere bei gleichzeitig bestehender eingeschränkter Nierenfunktion und bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die die körpereigene Abwehr unterdrücken (z.B. Kortikosteroide, Antimetabolite, Zytostatika).

#### 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 Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

##### 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 G.L. behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Enalapril G.L. zusammen mit anderen Arzneimitteln 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 G.L. 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 hochdosierte Diuretika-Therapie kann zu Volumenmangel und damit zum Risiko einer Hypotonie bei Therapiebeginn mit Enalapril führen (siehe Abschnitt 4.4). Die hypotensive Wirkung kann durch Absetzen des Diuretikums, 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 Nitroglycerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter senken.

##### Allopurinol, Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Procainamid, Zytostatika und andere Substanzen, die das Blutbild verändern können

Diese Substanzen bzw. Substanzgruppen erhöhen die Wahrscheinlichkeit hämatologischer Reaktionen.

##### Lithium

Unter der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und Lithium wurden reversible Anstiege der Serumlithium-Konzentration und toxische Effekte berichtet. Eine gleichzeitige Therapie mit Thiazid-Diuretika kann die Serumlithium-Konzentrationen und damit das Risiko einer Lithium-Toxizität unter einer ACE-Hemmer-Therapie erhöhen. Die Anwendung von Enalapril mit Lithium wird deshalb nicht empfohlen. Sollte diese Kombination aber erforderlich sein, sind die Serumlithium-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 (NSAR) einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer

NSAR einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer können die Wirkung von Diuretika oder anderen antihypertensiven Arzneimitteln abschwächen. Daher kann die antihypertensive Wirkung von Angiotensin-II-Antagonisten oder ACE-Hemmern durch NSAR einschließlich selektiver COX-2-Hemmer abgeschwächt werden.

NSAR (einschließlich COX-2-Hemmer) und Angiotensin-II-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 Patienten oder Patienten mit Volumenmangel einschließlich jener unter einer Therapie mit einem Diuretikum. Daher ist bei kombinierter Einnahme mit Enalapril Vorsicht geboten. Vor allem ist auf eine adäquate Hydrierung der Patienten zu achten und die Nierenfunktion direkt nach Beginn der Therapie sowie anschließend in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren.

#### Gold

Es wurde selten über nitroide Reaktionen (Symptome wie Hitzewallungen im Gesicht, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) bei Patienten berichtet, die eine Therapie mit injizierbarem Gold (Natrium-Aurothiomaleat) zusammen mit einem ACE-Hemmer, einschließlich Enalapril, erhalten haben.

#### Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

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

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

#### 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, sodass 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 gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (in Dosierungen zur kardiovaskulären Prophylaxe), Thrombolytika und Betablockern angewendet werden.

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

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

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimenon ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden.

Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unbedingt notwendig angesehen wird, muss vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, ist die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abzusetzen und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung zu beginnen.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer während des zweiten und dritten Trimenons fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnie, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen wie Nierenversagen, Hypotonie oder Hyperkaliämie auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Mütterliche Oligohydramnie, vermutlich infolge einer verringerten Nierenfunktion beim Fetus, ist aufgetreten und könnte zu Kontrakturen der Gliedmaßen, kraniofazialen Fehlbildungen oder Lungenhypoplasie führen.

Sollte eine Exposition mit einem ACE-Hemmer im zweiten oder dritten Trimenon stattgefunden haben, werden Ultraschallkontrollen des Schädels und der Nierenfunktion empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### Stillzeit

Begrenzte pharmakokinetische Daten zeigen eine sehr geringe Konzentration in der Muttermilch (siehe auch Abschnitt 5.2). Obwohl diese Konzentrationen klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von Enalapril G.L., aufgrund des hypothetischen Risikos kardiovaskulärer und renaler Auswirkungen bzw. aufgrund unzureichender klinischer Erfahrung, bei stillenden Müttern von früh- und neugeborenen Kindern nicht empfohlen.

Bei älteren Säuglingen kann die Behandlung einer stillenden Mutter mit Enalapril G.L. in Betracht gezogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter unbedingt erforderlich erscheint und das Kind auf jegliche Nebenwirkungen überwacht 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 Schwindel oder Schwächegefühl auftreten kann. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, nach einer Dosiserhöhung sowie im Zusammenwirken mit Alkohol und hängt von der Empfindlichkeit des einzelnen Patienten ab.

## 4.8 Nebenwirkungen

<b>Sehr häufig:</b>	≥ 1/10
<b>Häufig:</b>	≥ 1/100, < 1/10
<b>Gelegentlich:</b>	≥ 1/1.000, < 1/100
<b>Selten:</b>	≥ 1/10.000, < 1/1.000

**Sehr selten:** < 1/10.000  
**Nicht bekannt:** Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Folgende Nebenwirkungen wurden unter Enalapril berichtet:

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

#### Endokrine Erkrankungen

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

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4)

#### Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression  
Gelegentlich: Verwirrheitszustände, Nervosität, Schlaflosigkeit  
Selten: verändertes Träumen, Schlafstörungen

#### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel  
Häufig: Kopfschmerzen  
Gelegentlich: Schläfrigkeit, Parästhesien, Vertigo

#### Augenerkrankungen

Sehr häufig: verschwommenes Sehen

#### Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

#### Herzerkrankungen

Häufig: Brustschmerz, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie  
Gelegentlich: Palpitationen, Myokardinfarkt oder zerebraler Insult\*, vermutlich als Folge eines übermäßigen Blutdruckabfalls bei Patienten mit hohem Risiko (siehe Abschnitt 4.4)

\* Die Inzidenzraten waren in klinischen Studien vergleichbar mit jenen unter Placebo bzw. dem aktiven Vergleichspräparat

#### Gefäßerkrankungen

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

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

Sehr häufig: Husten  
Häufig: Dyspnoe  
Gelegentlich: Rhinorrhoe, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma  
Selten: pulmonale Infiltrate, Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit  
Häufig: Diarrhoe, Bauchschmerzen, Geschmacksveränderungen

Gelegentlich: Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Appetitlosigkeit, Magenreizung, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus  
Selten: Stomatitis/aphthöse Ulzerationen, Glossitis  
Sehr selten: intestinales Angioödem

#### Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Leberversagen, Hepatitis – hepatozellulär oder cholestatisch, einschließlich hepatischer Nekrose, Cholestase (einschließlich Ikterus)

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Gelegentlich: Diaphoresis, Pruritus, Urtikaria, Alopezie

Selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Pemphigus, Erythrodermie

Nicht bekannt: 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 (Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit), Eosinophilie und Leukozytose.  
Hautausschlag, Photosensibilität oder andere dermatologische Manifestationen können ebenfalls auftreten.

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen, Proteinurie

Selten: Oligurie

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Impotenz

Selten: Gynäkomastie

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Asthenie

Häufig: Müdigkeit

Gelegentlich: Unwohlsein, Fieber

#### Untersuchungen

Häufig: Hyperkaliämie, Anstieg von Serumkreatinin

Gelegentlich: Anstieg von Serumharnstoff, Hyponatriämie

Selten: Anstieg der Leberenzyme, Anstieg von Serumbilirubin

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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 nur begrenzte Daten zu Überdosierungen beim Menschen vor. Als auffälligste Merkmale einer Überdosierung wurden bisher schwere Hypotonie (Eintritt etwa 6 Stunden nach Tabletteneinnahme) mit gleichzeitiger Blockade des Renin-Angiotensin-Systems und Stupor berichtet. Als weitere Symptome im Zusammenhang mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern können Kreislaufversagen, Elektrolytverluste, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angstgefühl und Husten auftreten.

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

Zur Behandlung einer Überdosierung wird die intravenöse Infusion einer Kochsalzlösung empfohlen. Im Falle eines Blutdruckabfalls ist der Patient in Schocklagerung zu bringen. Falls verfügbar, kann auch eine Therapie mit einer Angiotensin-II-Infusion und/oder einer intravenösen Katecholamin-Infusion in Erwägung gezogen werden.

Wurden die Tabletten erst kurz zuvor eingenommen, sind Maßnahmen zur Elimination von Enalapril zu treffen (z.B. Erbrechen, Magenspülung, Anwendung von Adsorbentien oder Natriumsulfat).

Enalapril kann durch Hämodialyse aus dem systemischen 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: ACE-Hemmer, rein  
ATC-Code: C09AA02

Enalapril G.L. (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 Enalaprilmaleat zu Enalaprilat hydrolysiert, welches ACE hemmt.

Die ACE-Hemmung bewirkt eine Abnahme von Angiotensin II im Plasma. Sie führt zu einer erhöhten Plasma-Renin-Aktivität (in Folge des Wegfalls der negativen Rückkopplung auf die Reninsekretion) und einer Abnahme der Aldosteronsekretion.

ACE ist identisch mit Kininase II, einem Enzym, das Bradykinin abbaut.

Daher ist es möglich, dass Enalapril auch den Abbau von Bradykinin, einem stark vasodilatatorischen 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 Anstieg des Blutdrucks einher.

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

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 nahm die Nierendurchblutung zu, die glomeruläre Filtrationsrate blieb unverändert. Es gab keine Anzeichen einer Salz- oder Flüssigkeitsretention. Bei Patienten, die vor der Behandlung mit Enalapril eine niedrige Filtrationsrate hatten, stieg diese jedoch an.

In klinischen Kurzzeitstudien bei Patienten mit Nierenerkrankungen 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 Thiazid-Typ 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 Enalapril (oral oder i.v.) zu einer Abnahme des peripheren Widerstandes und des Blutdrucks. 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.

#### 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 zu 818 Fällen von Herzinsuffizienz bzw. Todesfällen (38,6%), in der Enalapril-Gruppe hingegen in 630 Fällen (29,8%) (Risikoreduktion: 29%, 95% CI, 21-36%, p < 0,001). 518 Patienten der Placebo-Gruppe (24,5%) und 434 der Enalapril-Gruppe (20,6%) starben oder wurden mit einer neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Herzinsuffizienz ins Krankenhaus eingewiesen (Risikoreduktion: 20%, 95% CI, 9-30%, p < 0,001).

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie (SOLVD-Behandlungsstudie) wurde eine Population mit symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz, infolge systolischer Dysfunktion (LVEF < 35%) untersucht.

2569 Patienten mit konventioneller Therapie der Herzinsuffizienz wurden randomisiert und erhielten entweder Placebo (n = 1284) oder Enalapril (n = 1285).

In der Placebo-Gruppe kam es zu 510 Todesfällen (39,7%), verglichen mit 452 Todesfällen in der Enalapril-Gruppe (35,2%) (Risikoreduktion: 16%; 95% CI, 5-26%; p = 0,0036).

Es kam zu 461 kardiovaskulären Todesfällen in der Placebo-Gruppe, verglichen mit 399 Todesfällen in der Enalapril-Gruppe (Risikoreduktion: 18%; 95% CI, 6-28%; p < 0,002), hauptsächlich bedingt durch Senkung der Todesfälle infolge progressiver Herzinsuffizienz (251 in der Placebo-Gruppe vs. 209 in der Enalapril-Gruppe, Risikoreduktion 22%, 95% CI, 6-35%).

Weniger Patienten starben oder mussten mit sich verschlechternder Herzinsuffizienz hospitalisiert werden (736 in der Placebo-Gruppe und 613 in der Enalapril-Gruppe; Risikoreduktion: 26%, 95% CI, 18-34%; p < 0,0001).

Insgesamt reduzierte Enalapril in der SOLVD-Studie, bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion, das Risiko eines Myokardinfarkts um 23% (95% CI, 11-34%; p < 0,001) und das Risiko, wegen instabiler Angina pectoris hospitalisiert zu werden, um 20% (95% CI, 9-29%; p < 0,001).

#### 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 sind ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig anzuwenden.

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).

#### 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 bis 16 Jahren erhielten Patienten mit einem Gewicht  $\geq 20$  kg und einer glomerulären Filtrationsrate  $> 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und Patienten mit einem Gewicht  $< 50$  kg entweder 0,625 mg, 2,5 mg oder 20 mg Enalapril pro Tag; Patienten mit einem Gewicht  $\geq 50$  kg erhielten entweder 1,25 mg, 5 mg, oder 40 mg Enalapril pro Tag. Die einmal 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 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 und Jugendlichen unterschied sich nicht von dem bei Erwachsenen.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

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

Nach der Resorption wird oral aufgenommenes Enalapril größtenteils in der Leber zu Enalaprilat hydrolysiert, einem potenten ACE-Hemmer.

Die Spitzenplasmakonzentrationen von Enalaprilat zeigten sich ca. 4 Stunden nach oraler Gabe einer Enalapril-Tablette.

Die effektive Akkumulationshalbwertszeit von Enalaprilat nach oralen Mehrfachgaben beträgt 11 Stunden.

Bei Probanden mit normaler Nierenfunktion wurden die Steady-State-Serum-Konzentrationen von Enalaprilat 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%).

### Stillzeit

Nach einer oralen Einzelgabe von 20 mg bei 5 Müttern nach der Geburt war die durchschnittliche Enalapril-Höchstkonzentration in der Milch 1,7 µg/l (Bereich von 0,54 bis 5,9 µg/l) 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme. Die durchschnittliche Enalaprilat-Konzentration war 1,7 µg/l (Bereich von 1,2 bis 2,3 µg/l); Peaks traten zu verschiedenen Zeiten über eine Periode von 24 Stunden auf.

In Anbetracht der Konzentrationen in der Milch ist die geschätzte höchste Einnahme bei einem Säugling ungefähr 0,16% bei einer an das Gewicht der Mutter angepassten Dosierung. Bei einer Frau, die Enalapril 10 mg täglich über 11 Monate eingenommen hat, war der Enalapril-Peak 2 µg/l 4 Stunden nach der Einnahme und der Enalapril G.L.at-Peak 0,75 µg/l ungefähr 9 Stunden nach der Einnahme. Die Gesamtmenge an Enalapril und Enalaprilat hochgerechnet in der Milch über 24 Stunden war 1,44 µg/l bzw. 0,63 µg/l.

Enalaprilat konnte bei einer Mutter nach einer oralen Einzelgabe von 5 mg Enalapril bzw. von 10 mg bei zwei Müttern 4 Stunden nach der Anwendung nicht nachgewiesen werden (< 0,2 µg/l). Enalapril-Konzentrationen wurden nicht bestimmt.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

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  $\leq 30$  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 verschiedenen 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.

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

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

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

In einer Studie, in der weibliche Ratten Enalapril vor der Paarung und bis zur 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**

Natriumhydrogencarbonat  
Croscarmellose-Natrium  
Lactose-Monohydrat  
vorverkleisterte Maisstärke  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

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

Nicht über 25°C lagern.

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

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

Al/OPA/Al/PVC-Blisterpackungen mit 14 und 30 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Keine besonderen Anforderungen.

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

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

#### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Enalapril G.L. 5 mg-Tabletten: 1-24223

Enalapril G.L. 10 mg-Tabletten: 1-24224

Enalapril G.L. 20 mg-Tabletten: 1-24225

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Oktober 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Dezember 2012

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

März 2020

#### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.