

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enalapril 1A Pharma 5 mg – Tabletten  
Enalapril 1A Pharma 10 mg – Tabletten  
Enalapril 1A Pharma 20 mg - Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Enalapril 1A Pharma 5 mg – Tabletten*  
1 Tablette enthält 5 mg Enalaprilmaleat.

*Enalapril 1A Pharma 10 mg – Tabletten*  
1 Tablette enthält 10 mg Enalaprilmaleat.

*Enalapril 1A Pharma 20 mg - Tabletten*  
1 Tablette enthält 20 mg Enalaprilmaleat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

*Enalapril 1A Pharma 5 mg – Tabletten*  
1 Tablette enthält 129,8 mg Lactose-Monohydrat

*Enalapril 1A Pharma 10 mg – Tabletten*  
1 Tablette enthält 124,6 mg Lactose-Monohydrat

*Enalapril 1A Pharma 20 mg - Tabletten*  
1 Tablette enthält 117,8 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten zum Einnehmen.

*Enalapril 1A Pharma 5 mg – Tabletten*  
Ovale, konvexe, weiße Tabletten mit einer Bruchrille auf einer Seite mit Aufschrift EN 5.

*Enalapril 1A Pharma 10 mg – Tabletten*  
Ovale, konvexe, rot-braune Tabletten mit einer Bruchrille auf einer Seite mit Aufschrift EN 10.

*Enalapril 1A Pharma 20 mg - Tabletten*  
Ovale, konvexe, orange Tabletten mit einer Bruchrille auf einer Seite mit Aufschrift EN 20.

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 %)

(Siehe Abschnitt 5.1)

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Die Resorption von Enalapril 1A Pharma wird durch die Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Die Dosis sollte individuell dem Zustand des Patienten (siehe Abschnitt 4.4) und der Wirkung auf den Blutdruck angepasst werden.

### **Hypertonie**

Die Anfangsdosis beträgt 5 mg bis maximal 20 mg Enalapril, je nach Schweregrad der Hypertonie und dem Zustand des Patienten (siehe unten). Enalapril 1A Pharma 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 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 engmaschiger ärztlicher Überwachung einzuleiten.

Eine vorausgegangene Therapie mit hoch dosierten Diuretika kann zu Volumenmangel führen, sodass 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 sollten die Diuretika 2-3 Tage lang abgesetzt werden, bevor die Therapie mit Enalapril 1A Pharma eingeleitet wird. Die Nierenfunktion und Serum-Kalium-Werte sollten überwacht werden.

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

### **Herzinsuffizienz/Asymptomatische linksventrikuläre Dysfunktion**

Enalapril 1A Pharma 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 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 1A Pharma bei Herzinsuffizienz nicht zu einer symptomatischen Hypotonie oder ist diese behoben, sollte 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.

Empfohlene Dosistitration von Enalapril 1A Pharma bei Patienten mit Herzinsuffizienz/asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion

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

Vor und nach Beginn der Therapie mit Enalapril 1A Pharma sollten 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, sollte - falls möglich - deren Dosis vor Beginn der Behandlung mit Enalapril 1A Pharma verringert werden. Eine hypotone Reaktion bei Therapiebeginn mit Enalapril 1A Pharma bedeutet nicht, dass auch während der Dauerbehandlung mit Enalapril 1A Pharma solche Reaktionen auftreten werden und schließt die Weiterbehandlung mit dem Arzneimittel nicht aus. Serum-Kalium und die Nierenfunktion sollten ebenfalls überwacht werden.

### Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

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

\* Siehe Abschnitt 4.4 - Hämodialyse- Patienten.

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

### Ältere Patienten

Die Dosis sollte sich nach der Nierenfunktion des Patienten richten (siehe Abschnitt 4.4, Nierenfunktionseinschränkung).

### Pädiatrische Patienten

Die Daten aus klinischen Studien zur Anwendung von Enalapril 1A Pharma bei pädiatrischen Patienten mit Hypertonie sind begrenzt (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 sowie 5.2).

Bei Patienten, die Tabletten schlucken können, sollte 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 1A Pharma wird einmal täglich angewendet. Die Dosierung sollte sich nach den Erfordernissen des Patienten richten, 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 sollte (siehe Abschnitt 4.4).

Enalapril 1A Pharma 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.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder einen anderen ACE-Hemmer.
- Anamnestisch bekanntes angioneurotisches Ödem, ausgelöst durch eine vorangegangene Therapie mit einem ACE-Hemmer
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem

- zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Enalapril 1A Pharma mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

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

##### Symptomatische Hypotonie

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

Bei hypertonen Patienten ist eine symptomatische Hypotonie während einer Therapie mit Enalapril 1A Pharma eher wahrscheinlich, 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 einhergehender Niereninsuffizienz, wurde symptomatische Hypotonie beobachtet. Dies ist vor allem bei Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz, wahrscheinlich, die sich durch eine Therapie mit hoch dosierten Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder Nierenfunktionseinschränkungen ausdrückt. Bei diesen Patienten ist die Behandlung unter ärztlicher Überwachung einzuleiten und im weiteren Verlauf immer dann engmaschig zu überwachen, wenn die Dosis von Enalapril 1A Pharma und/oder des Diuretikums angepasst 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.

Tritt eine Hypotonie auf, ist der Patient in eine liegende Position zu bringen und gegebenenfalls 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 Volumensubstitution normalisiert hat.

Bei manchen Herzinsuffizienz-Patienten mit normalem oder niedrigem Blutdruck kann der systemische Blutdruck durch die Anwendung von Enalapril 1A Pharma noch weiter absinken. Diese zu erwartende Wirkung ist normalerweise kein Grund, die Behandlung abzubrechen. Wird der Blutdruckabfall symptomatisch, kann es notwendig werden, die Dosis von Enalapril 1A Pharma zu reduzieren und/oder das Diuretikum und/oder Enalapril 1A Pharma 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  $< 80 \text{ ml/min}$ ) 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 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 bei einer 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 einer Einzelniere haben ein erhöhtes Risiko für einen Blutdruckabfall oder eine Niereninsuffizienz während der Behandlung mit ACE-Hemmern. 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

Es gibt keine Erfahrung zur Behandlung von Patienten mit frischer Nierentransplantation mit Enalapril 1A Pharma. Daher wird die Behandlung mit Enalapril 1A Pharma für diese Patienten nicht empfohlen.

#### Leberversagen

Selten wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom assoziiert, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt und bis zur fulminanten hepatischen Nekrose fortschreitet, manchmal bis zum Tod. 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

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

#### Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem

Angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden unter ACE-Hemmern einschließlich Enalapril 1A Pharma berichtet. Sie können zu jedem Zeitpunkt während der Therapie auftreten. In solchen Fällen ist Enalapril 1A Pharma sofort 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 bei diesen Patienten ein längerer Beobachtungszeitraum erforderlich sein, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden nicht ausreichend sein kann.

Sehr selten wurde über Todesfälle als Folge von Angioödemem berichtet, die mit Larynx- oder Zungenödem assoziiert waren. Bei Patienten mit Beteiligung der Zunge, Glottis oder Larynx, insbesondere solche mit Operationen der Atemwege in der Anamnese, ist es wahrscheinlich, dass eine Atemwegsobstruktion auftritt. Sobald Zunge, Glottis oder Larynx betroffen sind und eine Atemwegsobstruktion droht, ist unverzüglich eine geeignete Therapie

einzuweisen (z.B. z. B. subkutane Gabe einer Epinephrinlösung 1:1.000 (0,3 ml bis 0,5 ml)) 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 ein erhöhtes Risiko haben, ein Angioödem zu entwickeln, wenn sie einen ACE-Hemmer erhalten (siehe auch Abschnitt 4.3).

#### Gleichzeitige Anwendung von mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus)

Bei Patienten, die eine gleichzeitige Therapie mit mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) erhalten, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko eines Angioödems (z.B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge, mit oder ohne Beeinträchtigung der Atemwege) (siehe Abschnitt 4.5).

#### Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierung gegen Insektengift

Selten kam es während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen wurden durch eine vorübergehende Unterbrechung der ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Desensibilisierung vermieden.

#### 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 wurden durch eine vorübergehende Unterbrechung vor jeder Apherese vermieden.

#### 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, genau auf mögliche Anzeichen einer Hypoglykämie zu achten, 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 besteht kein Auswurf, der Husten ist hartnäckig und klingt nach Absetzen der Therapie ab. Ein ACE-Hemmer induzierter Husten ist bei der Differentialdiagnose des Hustens zu erwägen.

#### Operationen/Anästhesie

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

#### Hyperkaliämie

Bei manchen Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie, einschließlich Enalapril, wurde ein Anstieg der Kaliumkonzentration im Serum beobachtet.. Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie sind: Niereninsuffizienz, Verschlechterung der Nierenfunktion, Alter (> 70

Jahre), Diabetes mellitus, interkurrente Ereignisse wie Dehydratation, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose sowie gleichzeitige Therapie mit kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparaten oder kaliumhaltige Salzsubstitution, sowie die gleichzeitige Einnahme anderer Arzneimittel, die zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Werte führen (z.B. Heparin, Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol). Die Gabe von Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzen kann, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, zu einer signifikanten Erhöhung von Serum-Kalium führen. Hyperkaliämie kann zu schwerwiegenden, manchmal letalen Arrhythmien führen. Ist die gleichzeitige Gabe von Enalapril mit einer der o.g. Substanzen erforderlich, muss deren Anwendung mit besonderer Vorsicht und unter häufiger Überwachung von Serum-Kalium erfolgen (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-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 die Abnahmen der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

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

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

#### Lactose/Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose Malabsorption

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Enalapril 1A Pharma enthält weniger als 200 mg Lactose pro Tablette.

#### Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

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

Enalapril 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 der Schwangerschaft darf eine Therapie mit ACE-Hemmern nicht begonnen werden. Außer wenn die Weiterführung einer Therapie mit ACE-Hemmern als unbedingt notwendig erachtet wird, müssen Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf eine alternative blutdrucksenkende Therapie, für die eine sichere Anwendung während der Schwangerschaft nachgewiesen ist, umgestellt werden.

Wird eine Schwangerschaft festgestellt, muss die Behandlung mit ACE-Hemmern umgehend abgesetzt werden und gegebenenfalls mit einer alternativen Therapie begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

### Ethnische Unterschiede

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

## **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 Nebenwirkungen 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 oder Kaliumpräparate

ACE-Hemmer mildern den Kaliumverlust durch Diuretika. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serum-Kaliums führen. Wenn die gleichzeitige Anwendung aufgrund einer nachgewiesenen Hypokaliämie angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht und unter häufiger Überprüfung des Serum-Kaliums erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

### Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

Eine vorangegangene Diuretika-Therapie in hohen Dosen kann zu Volumenmangel und damit zum Risiko einer Hypotonie bei Beginn der Therapie mit Enalapril führen (siehe Abschnitt 4.4). Die hypotensive Wirkung kann durch Absetzen des Diuretikums, einem 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 Gabe von Nitroglyzerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter senken.

### Lithium

Während der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und Lithium wurde über reversible Anstiege der Lithium-Konzentrationen im Serum und toxische Effekte berichtet. Eine gleichzeitige Therapie mit Thiaziddiuretika kann die Lithium-Konzentrationen im Serum und damit das Risiko für eine Lithium-Toxizität während einer ACE-Hemmer-Therapie erhöhen. Die Anwendung von Enalapril mit Lithium wird deshalb nicht empfohlen; sollte diese Kombination aber erforderlich sein, sind die Lithium-Konzentrationen im Serum 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 antiinflammatorische Arzneimittel (NSAIDs) einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer

Nicht steroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSAIDs) 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 NSAIDs einschließlich selektiver Cox-2-Hemmer abgeschwächt werden.

Die gemeinsame Anwendung von NSAIDs (einschließlich COX-2 Hemmer) und Angiotensin-II-Antagonisten oder ACE-Hemmern haben eine additive Wirkung im Hinblick auf eine Erhöhung von Serum-Kalium und können so eine Verschlechterung der Nierenfunktion bedingen. Diese Wirkungen sind normalerweise reversibel. Selten kann akutes Nierenversagen auftreten, 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 die Kombination bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht anzuwenden. Die Patienten sind ausreichend zu hydrieren und eine Überwachung der Nierenfunktion zu Beginn der gleichzeitigen Therapie sowie in regelmäßigen Abständen während der Therapie ist zu erwägen.

#### Gold

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

#### mTOR Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus)

Bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit mTOR-Inhibitoren erhalten, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Angioödem (siehe Abschnitt 4.4).

#### Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)

Bei Patienten, die gleichzeitig Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) anwenden, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie (siehe Abschnitt 4.4).

#### Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern abschwächen.

#### Antidiabetika

Epidemiologische Studien weisen auf eine mögliche Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale Antidiabetika) hin, 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 sicher mit Acetylsalicylsäure (in Dosierungen für die kardiovaskuläre Prophylaxe), Thrombolytika und Betablockern gleichzeitig eingenommen werden.

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

### Schwangerschaft

#### ACE-Hemmer

Die Behandlung mit ACE-Hemmer während des 1. Trimenon der Schwangerschaft wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). ACE Hemmer sind während des 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
--

Epidemiologische Daten bezüglich des Risikos für eine Teratogenität nach Exposition mit einem ACE-Hemmer während des 1. Trimenon der Schwangerschaft waren nicht aussagekräftig, jedoch kann ein leichter Anstieg des Risikos nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortführung einer Therapie mit ACE-Hemmer nicht als unbedingt notwendig erachtet wird, sind Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf alternative blutdrucksenkende Behandlung mit bewährtem Sicherheitsprofil zur Anwendung in der Schwangerschaft umzustellen. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit ACE-Hemmer umgehend beendet werden und, falls angezeigt, sollte eine alternative Therapie eingeleitet werden.

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

Kam es ab dem 2. Trimenon zu einer Exposition mit einem ACE-Hemmer, werden Ultraschalluntersuchungen zur Kontrolle der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

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

#### Stillzeit

Begrenzte pharmakokinetische Daten zeigen sehr geringe Konzentrationen in der Muttermilch (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen klinisch irrelevant zu sein scheinen, wird die Anwendung von Enalapril 1A Pharma in der Stillzeit bei Frühgeborenen und in den ersten Wochen nach der Geburt nicht empfohlen, da ein hypothetisches Risiko für kardiovaskuläre und renale Wirkungen besteht und nicht genügend klinische Erfahrungen vorliegen.

Bei älteren Säuglingen kann die Anwendung von Enalapril 1A Pharma in der Stillzeit in Betracht gezogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter unabdingbar ist und das Kind hinsichtlich jeglicher Nebenwirkungen überwacht wird.

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

Enalapril 1A Pharma hat geringen Einfluss 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 kann. Dies gilt in verstärktem Maße zu Behandlungsbeginn, nach einer Dosiserhöhung sowie im Zusammenhang mit Alkohol und hängt von der Empfindlichkeit des einzelnen Patienten ab.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Folgende Nebenwirkungen wurden unter Enalapril berichtet:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

**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, Autoimmunkrankheiten

**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: abnorme Träume, Schlafstörungen

**Erkrankungen des Nervensystems:**

Sehr häufig: Schwindel

Häufig: Kopfschmerzen, Synkope, Geschmacksstörungen

Gelegentlich: Schläfrigkeit, Parästhesien, Vertigo

**Augenerkrankungen:**

Sehr häufig: verschwommenes Sehen

**Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths:**

Gelegentlich: Tinnitus

**Herzkrankungen:**

Häufig: Brustschmerz, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie

Gelegentlich: Palpitationen, Myokardinfarkt oder zerebraler Insult\*, vermutlich infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei Patienten mit hohem Risiko (siehe Abschnitt 4.4)

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

**Gefäßkrankungen:**

Häufig: Hypotonie (einschließlich orthostatische Hypotonie)

Gelegentlich: Flush, orthostatische Hypotonie

Selten: Raynaud-Syndrom

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

Sehr häufig: Husten

Häufig: Dyspnoe

Gelegentlich: Rhinorrhö, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma

Selten: pulmonale Infiltrate, Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:**

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Diarrhö, Bauchschmerzen

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 hepatische Nekrose, Cholestase (einschließlich Ikterus)

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:**

Häufig: Hautausschlag, Überempfindlichkeit/Angioödem mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4)

Gelegentlich: Diaphoresse, Pruritus, Urtikaria, Alopezie

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

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

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:**

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 Serum-Kreatinin

Gelegentlich: Anstieg von Serum-Harnstoff, Hyponatriämie

Selten: Anstieg der Leberenzyme, Anstieg von Serum-Bilirubin

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. Die auffälligsten Merkmale einer Überdosierung waren schwere Hypotonie (Eintritt etwa 6 Stunden nach

Tabletteneinnahme) mit gleichzeitiger Blockade des Renin-Angiotensin-Systems und Stupor. Weitere Symptome, die im Zusammenhang mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern stehen können, sind Kreislaufversagen, Elektrolytverluste, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angstgefühl und Husten. Nach Einnahme von 300 mg bzw. 440 mg Enalapril wurden 100- bzw. 200-mal höhere Serumkonzentrationen von Enalaprilat als unter therapeutischen Dosen festgestellt.

Zur Behandlung einer Überdosierung wird die intravenöse Infusion einer 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 müssen ständig überwacht werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE – Hemmer, rein  
ATC-Code: C09AA02

Enalapril 1A Pharma (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. Die ACE-Hemmung bewirkt eine Abnahme von Angiotensin II im Plasma. Dies führt zu einer erhöhten Plasminogenaktivität (infolge des Wegfalls der negativen Rückkopplung auf die Reninsekretion) und einer Abnahme der Aldosteronsekretion.

ACE ist mit Kininase II identisch. Daher ist es möglich, dass Enalapril 1A Pharma auch den Abbau von Bradykinin, einem stark vasodepressorischen Peptid, hemmt. Welche Rolle dieser Mechanismus für die therapeutischen Wirkungen von Enalapril 1A Pharma spielt, ist noch unklar.

Der blutdrucksenkende Mechanismus von Enalapril wird zwar in erster Linie auf die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zurückgeführt; dennoch wirkt Enalapril 1A Pharma sogar bei Patienten mit niedrigem Reninspiegel antihypertensiv.

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

Eine symptomatische orthostatische Hypotonie tritt selten auf. Bei manchen Patienten kann es einige Wochen dauern, bis die Behandlung zu einer optimalen Blutdrucksenkung führt. Ein abruptes Absetzen von Enalapril 1A Pharma ging nicht mit einem raschen 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 essenzieller Hypertonie zeigten hämodynamische Studien, dass die Blutdrucksenkung mit einer Abnahme des peripheren arteriellen Widerstandes und einer Zunahme des Herzminutenvolumens einherging, die Herzfrequenz aber kaum verändert war. Nach Einnahme von Enalapril 1A Pharma nahm die Nierendurchblutung zu, die glomeruläre Filtrationsrate blieb unverändert. Es gab keine Anzeichen einer Salz- oder Flüssigkeitsretention. Bei Patienten, die vor Behandlung mit Enalapril 1A Pharma eine niedrige glomeruläre Filtrationsrate hatten, stieg diese jedoch üblicherweise 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 Enalapril (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.

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie (SOLVD Präventionsstudie) wurde eine Population mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF < 35 %) untersucht. 4.228 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Plazebo (n=2.117) oder Enalapril (n=2.111). In der Plazebo-Gruppe kam es zu 818 Fällen von Herzinsuffizienz bzw. Todesfällen (38,6 %), in der Enalapril-Gruppe dagegen in 630 Fällen (29,8 %) (Risikoreduktion: 29 %; 95 % CI; 21-36 %; p<0,001). 518 Patienten der Plazebo-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 % CI; 9-30 %; p<0,001).

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie (SOLVD Behandlungsstudie) wurde eine Population mit symptomatischer dekompensierter Herzinsuffizienz aufgrund systolischer Dysfunktion (EF < 35%) untersucht. 2.569 Patienten, deren symptomatische Herzinsuffizienz konventionell behandelt wurde, wurden in eine Plazebo-Gruppe (n=1.284) oder eine Enalapril-Gruppe (n=1.285) randomisiert. In der Plazebo-Gruppe kam es zu 510 Todesfällen (39,7 %), im Vergleich dazu in der Enalapril-Gruppe zu 452 Todesfällen (35,2 %) (Risikoreduktion: 16 %; 95 % CI; 5-26 %; p=0,0036). In der Plazebogruppe kam es zu 461 Todesfällen kardiovaskulärer Ursache im Vergleich zu 399 Fällen in der Enalapril-Gruppe (Risikoreduktion: 18 %; 95 % CI; 6-28 %; p<0,002); dies ist vor allem auf eine Abnahme der Todesfälle aufgrund fortschreitender Herzinsuffizienz zurückzuführen (251 in der Plazebo-Gruppe vs. 209 in der Enalapril-Gruppe, Risikoreduktion 22 %, 95 % CI, 6-35 %). Weniger Patienten starben aufgrund einer Verschlechterung ihrer Herzinsuffizienz oder wurden deshalb ins Krankenhaus eingewiesen (736 in der Plazebo-Gruppe und 613 in der Enalapril-Gruppe; Risikoreduktion 26 %; 95 % CI 18-34 %;

p<0,0001). Insgesamt senkte Enalapril in der SOLVD Studie bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion das Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden um 23 % (95 % CI; 11-34 %; p<0,001) und das Risiko, aufgrund einer instabilen Angina pectoris ins Krankenhaus eingewiesen zu werden, um 20 % (95 %CI;9-29 %, p< 0,001).

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 Gewicht  $\geq$  20 kg und einer glomerulären Filtrationsrate  $>$  30 ml/min/1,73m<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 Einmalgabe 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.

#### Dualblockade 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).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Enalapril wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert, wobei die maximalen Plasmakonzentrationen 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 1A Pharma wird nicht durch das Vorhandensein von Nahrung im Magendarmtrakt beeinflusst.

Nach der Resorption wird oral aufgenommenes Enalapril rasch weitgehend zu Enalaprilat hydrolisiert, einem potenten Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer. Die

Spitzenplasmakonzentrationen 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 einmal täglich 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 von Enalaprilmaleat 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 - 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 einer oralen Einzelgabe von 20 mg bei 5 Müttern nach der Geburt war die durchschnittliche Enalapril Höchstkonzentration in der Milch 1,7  $\mu$ g/l (Bereich 0,54-5,9  $\mu$ g/l) 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme. Die durchschnittliche Enalaprilat-Konzentration war 1,7  $\mu$ g/l (Bereich 1,2-2,3  $\mu$ g/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 oral eingenommen hat, war der Enalapril-Peak 2  $\mu$ g/l 4 Stunden nach der Einnahme und der Enalaprilat-Peak 0,75  $\mu$ g/l ungefähr 9 Stunden nach der Einnahme. Die Gesamtmenge an Enalapril und Enalaprilat hochgerechnet in der Milch über 24 Stunden war 1,44  $\mu$ g/l und 0,63  $\mu$ g/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  $\mu$ g/l). Enalapril-Konzentrationen konnten nicht gemessen 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 1A Pharma 5 mg – Tabletten*

Natriumhydrogencarbonat, Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Talk, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat.

*Enalapril 1A Pharma 10 mg – Tabletten*

Natriumhydrogencarbonat, Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Talk, Magnesiumstearat, rotes Eisenoxid (E-172).

*Enalapril 1A Pharma 20 mg - Tabletten*

Natriumhydrogencarbonat, Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Talk, Magnesiumstearat, rotes Eisenoxid (E-172), gelbes Eisenoxid (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 Licht zu schützen.

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

Aluminium/Aluminium Blisterpackung mit 30 Stück.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

1A Pharma GmbH, A-1020 Wien, Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

*Enalapril 1A Pharma 5 mg – Tabletten - Z.Nr.: 1-23848*

*Enalapril 1A Pharma 10 mg – Tabletten - Z.Nr.: 1-23853*

*Enalapril 1A Pharma 20 mg – Tabletten - Z.Nr.: 1-23849*

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

Datum der Erteilung der Zulassung 10.11.1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 08.07.2011

## **10. STAND DER INFORMATION**

April 2017

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.