Enac Hexal 10 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 10 mg Enalaprilmaleat.

Sonstige Bestandteile:

1 Tablette enthält 124,6 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tabletten zum Einnehmen.

Enac Hexal 5 mg-Tabletten

Ovale, konvexe, weiße Tabletten mit einer Bruchrille auf einer Seite mit Aufschrift EN 5.

Enac Hexal 10 mg-Tabletten

Ovale, konvexe, rot-braune Tabletten mit einer Bruchrille auf einer Seite mit Aufschrift EN 10.

Enac Hexal 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] ≤35%)

(Siehe Abschnitt 5.1)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Resorption von Enac Hexal 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). Enac Hexal 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 Enac Hexal 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

Enac Hexal 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 Enac Hexal 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 Enac Hexal bei Patienten mit Herzinsuffizienz/asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion

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

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

Vor und nach Beginn der Therapie mit Enac Hexal sollten Blutdruck und Nierenfunktion engmaschig über-

wacht 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 Enac Hexal verringert werden. Eine hypotone Reaktion bei Therapiebeginn mit Enac Hexal bedeutet nicht, dass auch während der Dauerbehandlung mit Enac Hexal 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 Enac Hexal 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. Enac Hexal 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).

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Enalapril, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder einen anderen ACE-Hemmer.
- anamnestisch bekanntes, durch vorhergehende Therapie mit einem ACE-Hemmer ausgelöstes angioneurotisches Ödem
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem
- zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Enac Hexal mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR<60ml/min/1,73m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie

Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie werden selten symptomatische Hypotonien beobachtet.

Bei hypertonen Patienten kommt es unter Therapie mit Enac Hexal eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z.B. aufgrund einer Diuretika-Therapie, salzarmer Diät, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, mit oder ohne einhergehender Niereninsuffizienz, wurden symptomatische Hypotonien beobachtet. Insbesondere Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz, die als Ausdruck des Schweregrades ihrer Erkrankung eine Therapie mit hoch dosierten Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder Nierenfunktionseinschränkungen aufweisen, können davon betroffen sein. Bei diesen Patienten ist die Behandlung unter ärztlicher Überwachung einzuleiten und im weiteren Verlauf immer dann engmaschig zu überwachen, wenn die Dosis von Enac Hexal 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, sollte der Patient in eine liegende Position gebracht werden und - falls erforderlich - eine intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung erhalten. Eine vorübergehende hypotone Reaktion ist keine Kontraindikation für die weitere Behandlung, die normalerweise problemlos durchgeführt werden kann, sobald sich der Blutdruck nach einer Volumensubstitution normalisiert hat.

Bei manchen Herzinsuffizienz-Patienten mit normalem oder niedrigem Blutdruck kann der systemische Blutdruck durch die Anwendung von Enac Hexal noch weiter absinken. Diese zu erwartende Wirkung ist normalerweise kein Grund, das Arzneimittel abzusetzen. Wird der Blutdruckabfall symptomatisch, kann es

notwendig werden, die Dosis von Enac Hexal zu reduzieren und/oder das Diuretikum und/oder Enac Hexal abzusetzen.

Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

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

Nierenfunktionsstörungen

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

Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zugrundeliegenden Nierenerkrankungen, einschließlich Nierenarterienstenose, wurde über Nierenversagen im Zusammenhang mit der Anwendung von Enalapril berichtet. Bei rechtzeitiger Diagnose und entsprechender Therapie ist ein Nierenversagen unter Enalapril-Therapie normalerweise reversibel.

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

Renovaskuläre Hypertonie

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

Nierentransplantation

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

Leberversagen

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

Neutropenie/Agranulozytose

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

Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem

Angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden unter ACE-Hemmern einschließlich Enac Hexal berichtet. Sie können zu jedem Zeitpunkt während der Therapie auftreten. In solchen Fällen ist Enac Hexal 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 Angioödemen berichtet, die mit Kehlkopf- 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 Kehlkopf betroffen sind und eine Atemwegsobstruktion droht, ist unverzüglich eine geeignete Therapie einzuleiten (z.B. subkutane Gabe einer von 0,3 ml – 0,5 ml Adrenalin [1:1.000 verdünnt]) 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 Angioödemen unter ACE-Hemmern berichtet.

Patienten mit anamnestisch bekanntem, nicht durch einen ACE-Hemmer ausgelöstem Angioödem können

besonders gefährdet sein, ein Angioödem zu entwickeln, wenn sie einen ACE-Hemmer erhalten (siehe auch Abschnitt 4.3).

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 können vermieden werden, indem man die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Desensibilisierung zeitweise unterbricht.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese

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

Hämodialyse Patienten

Bei Anwendung von High-Flux-Membranen (z.B. AN 69®) im Rahmen einer Dialyse und gleichzeitiger Behandlung mit einem ACE-Hemmer wurde über anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Bei diesen Patienten ist daher entweder eine andere Dialysemembran oder ein Antihypertensivum einer anderen Substanzklasse zu verwenden.

Hypoglykämie

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 durch ACE-Hemmer induzierter Husten sollte auch bei der Differentialdiagnose des Hustens in Betracht gezogen werden.

Operationen/Anästhesie

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

Hyperkaliämie

Ein Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration wurde bei manchen Patienten unter ACE – Hemmer- Therapie einschließlich Enalapril beobachtet. Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie sind: Niereninsuffizienz, Verschlechterung der Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre), Diabetes mellitus, interkurrente Ereignisse wie Dehydratation, aktue kardiale Dekompensation, metabolische Azidose sowie gleichzeitige Therapie mit kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparaten oder kaliumhältiger Salzsubstitution, sowie die gleichzeitige Einnahme anderer Arzneimittel, die zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Werte führen (z.B. Heparin). Die Gabe von Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhältigen 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 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).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II- Rezeptorantagonisten 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. Enac Hexal enthält weniger als 200 mg Lactose pro Tablette.

Anwendung bei Kindern

Zur Anwendung von Enalapril bei Kindern über 6 Jahren mit Hypertonie liegen begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vor. Zu den anderen Indikationen gibt es keine Daten. Begrenzte Daten

zur Pharmakokinetik liegen für Kinder ab 2 Monaten vor (siehe auch Abschnitte 4.2, 5.1, und 5.2). Enalapril wird bei Kindern nicht für andere Indikationen als die Hypertonie empfohlen. Enalapril wird für Kinder ausschließlich für die Indikation Hypertonie empfohlen.
Enalapril wird nicht für Neugeborene und für pädiatrische Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate <30 ml/min/1,73 m^3 empfohlen, da keine Daten dazu vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE – Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt.
Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte 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 schwarzer Hautfarbe den Blutdruck weniger stark als bei Patienten nicht schwarzer Hautfarbe, vermutlich weil bei der schwarzen Bevölkerung mit Hypertonie häufig ein niedriger Plasma-Renin-Spiegel vorliegt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 hoch dosierte 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, einem Ausgleich des Volumenmangels bzw. Gabe von Salz oder durch die Einleitung der Therapie mit Enalapril in niedriger Dosierung vermindert werden.
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 Ergebnissen wir Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Andere Antihypertensiva

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

Lithium

Unter der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und Lithium wurden reversible Anstiege der Serum-Lithium-Konzentrationen und toxische Effekte berichtet. Eine gleichzeitige Therapie mit Thiaziddiuretika kann die Serum-Lithium-Konzentrationen und damit das Risiko einer Lithium-Toxizität unter einer ACE-Hemmer-Therapie erhöhen. Die Anwendung von Enalapril mit Lithium wird deshalb nicht empfohlen; sollte diese Kombination aber erforderlich sein, sind die Serum-Lithium-Konzentrationen sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Trizyklische Antidepressiva/Neuroleptika/Anästhetika/Narkotika

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

Nicht steroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSAIDs)

Die Dauertherapie mit NSAIDs kann die antihypertensive Wirkung eines ACE-Hemmers abschwächen.
Bei kombinierter Einnahme von Enalapril mit NSAIDs sollte auf eine adäquate Hydrierung der Patienten geachtet werden, und die Nierenfunktion sollte direkt nach Beginn der Therapie sowie anschließend in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.
NSAIDs (einschließlich COX-2 Hemmer) und ACE-Hemmer haben eine additive Wirkung auf die Erhöhung von Serum-Kalium und können so zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Wirkungen sind 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 jene runter Therapie mit einem Diuretikum.

Gold

Es wurde selten über nitritoide Reaktionen (Symptome wie Flush im Gesicht, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) bei Patienten berichtet, die eine Therapie mit injizierbaren Gold (Natrium-Aurothiomalat) während einer ACE-Hemmer-Therapie, einschließlich Enalapril, erhalten.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft
Die Anwendung von ACE – Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).
Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE – Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimester ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE – Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit einem ACE – Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.
Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE – Hemmer während des zweiten und dritten Trimesters foetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen wie Nierenversagen, Hypotension, Hyperkaliämie auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).
Mütterliche Oligohydramnie, die vermutlich eine verminderte fetale Nierenfunktion darstellt, ist aufgetreten und könnte zu Kontrakturen der Gliedmaßen, kraniofazialen Deformierungen oder Lungenhypoplasie führen.
Sollte eine Exposition mit einem ACE – Hemmer im zweiten oder dritten Trimester 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
Limitierte 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 Enac Hexal, aufgrund des hypothetischen Risikos kardiovaskulärer und renaler Auswirkungen bzw. aufgrund unzureichender klinischer Erfahrung, bei stillenden Müttern von früh- und neugeborenen Kindern nicht empfohlen.
Im Falle älterer Säuglinge: die Behandlung von Enac Hexal kann bei einer stillenden Mutter in Betracht gezogen werden, wenn die Behandlung unumgänglich für die Mutter ist und das Kind auf jegliche Nebenwirkungen überwacht wird.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Enac Hexal 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	(≥1/10)
Häufig	(≥1/100, <1/10)
Gelegentlich	(≥1/1.000, <1/100)
Selten	(≥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)

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen, Depressionen

Gelegentlich: Verwirrtheitszustände, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Parästhesien, Vertigo

Selten: verändertes Träumen, Schlafstörungen

Augenerkrankungen:

Sehr häufig: verschwommenes Sehen

Herz- und Gefäßerkrankungen:

Sehr häufig: Schwindel

Häufig: Hypotonie (einschließlich orthostatische Hypotonie), Synkope, Schmerzen im Brustkorb, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie

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

Selten: Raynaud-Phänomen

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

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, 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 hepatische Nekrose, Cholestase (einschließlich Ikterus)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

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

Gelegentlich: Diaphorese, 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.

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: Muskelkrämpfe, Flush, Tinnitus, 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 berichtet. Symptome im Zusammenhang mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern stehen 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 Serum- Konzentrationen von Enalaprilat als unter therapeutischen Dosen festgestellt.
Zur Behandlung einer Überdosierung wird die intravenöse Infusion einer 0.9%igen 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, Hämodialyse-Patienten). 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.
Enac Hexal (Enalaprilmaleat) ist das Maleatsalz von Enalapril, einem Abkömmling von 2 Aminosäuren, L-Alanin und L-Prolin. Das Angiotensin Converting Enzym (ACE) ist eine Peptidyldipeptidase, 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 Plasmareninaktivität (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 Enac Hexal auch den Abbau von Bradykinin, einem stark vasodepressorischen Peptid, hemmt. Welche Rolle dieser Mechanismus für die therapeutischen Wirkungen von Enac Hexal 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 Enac Hexal 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 Enac Hexal 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 anhielt.
Bei Patienten mit essenzieller Hypertonie zeigten hämodynamische Studien, dass die Blutdrucksenkung mit einer Abnahme des peripheren arteriellen Widerstandes und einer Zunahme des Herzminutenvolumens einherging, die Herzfrequenz aber kaum verändert war. Nach Einnahme von Enac Hexal nahm die Nierendurchblutung zu, die glomeruläre Filtrationsrate blieb unverändert. Es gab keine Anzeichen einer Salz- oder Flüssigkeitsretention. Bei Patienten, die vor Behandlung mit Enac Hexal 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 Plazebogruppe 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 Plazebo-Gruppe 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 ≥ 20 kg und einer glomerulären Filtrationsrate > 30 ml/min/1,73m^2 und Patienten mit einem Gewicht < 50 kg entweder 0,625 mg, 2,5 mg oder 20 mg Enalapril pro Tag; Patienten mit einem Gewicht ≥ 50 kg erhielten entweder 1,25 mg, 5 mg oder 40 mg Enalapril pro Tag. Die 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 Enac Hexal 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 ≤ 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 Enalprilat 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 µg/l (Bereich 0,54 – 5,9 µg/l) 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme. Die durchschnittliche Enalaprilat-Konzentration war 1,7 µg/l (Bereich 1,2 – 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 oral eingenommen hat, war der Enalapril-Peak 2 µg/l 4 Stunden nach der Einnahme und der Enalaprilat-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 und 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 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

Enac Hexal 5 mg-Tabletten

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

Enac Hexal 10 mg-Tabletten

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

Enac Hexal 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 Orginalverpackung 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

Hexal Pharma GmbH
A-1020 Wien

8. Zulassungsnummer

1–23296

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

10. November 1999 / 8. Juli 2011

10. Stand der Information

August 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.