

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Renitec 5 mg Tabletten
Renitec 10 mg Tabletten
Renitec 20 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Renitec 5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 5 mg Enalaprilmaleat.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 198 mg Lactose-Monohydrat.

Renitec 10 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 10 mg Enalaprilmaleat.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 164 mg Lactose-Monohydrat.

Renitec 20 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 20 mg Enalaprilmaleat.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 154 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten.

Stärke	Aussehen
5 mg	Weiß, abgerundete, dreiecksförmige Tablette, auf einer Seite mit einer Kerbe markiert und auf der anderen Seite mit "MSD 712"
10 mg	Rostrote, abgerundete, dreiecksförmige Tablette, auf einer Seite mit einer Kerbe markiert und auf der anderen Seite mit "MSD 713"
20 mg	Pfirsichfarbene, abgerundete, dreiecksförmige Tablette, auf einer Seite mit einer Kerbe markiert und auf der anderen Seite mit "MSD 714"

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der 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

Dosierung

Die Resorption von Renitec - Tabletten wird durch die Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

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

Kinder und Jugendliche

Es gibt nur begrenzt Daten aus klinischen Studien zur Anwendung von Renitec bei pädiatrischen Patienten mit Hypertonie (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2).

Hypertonie

Die Anfangsdosis beträgt 5 bis maximal 20 mg, je nach Schweregrad der Hypertonie und dem Zustand des Patienten (siehe unten). Renitec 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, Herzdekomensation oder schwerer Hypertonie) kann es zu einem übermäßigen Blutdruckabfall bei Therapiebeginn kommen. Bei diesen Patienten ist die Therapie mit 5 mg oder einer geringeren Dosis sowie unter ärztlicher Überwachung einzuleiten.

Eine vorausgegangene Therapie mit hoch dosierten Diuretika kann zu Volumenmangel führen, so dass die Gefahr einer Hypotonie bei Therapiebeginn mit Enalapril besteht. Bei diesen Patienten wird eine Anfangsdosis von 5 mg oder weniger empfohlen. Wenn möglich sollten die Diuretika 2-3 Tage lang abgesetzt werden, bevor die Therapie mit Renitec 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

Bei der Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz wird Renitec zusätzlich zu Diuretika und, wenn angezeigt, Digitalis oder Betablockern eingenommen. Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz oder asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion beträgt die Anfangsdosis von Renitec 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 Renitec bei Herzinsuffizienz nicht zu einer symptomatischen Hypotonie oder ist diese behoben, wird die Dosis schrittweise auf die übliche Erhaltungsdosis von 20 mg erhöht. Je nach Verträglichkeit wird die Erhaltungsdosis als Einzeldosis gegeben oder aufgeteilt auf zwei Gaben. Es wird empfohlen, diese Dosistitration über einen Zeitraum von 2-4 Wochen durchzuführen. Die Maximaldosis von 40 mg pro Tag wird auf zwei Gaben verteilt.

Tabelle 1: Vorschlag zur Dosistitration von Renitec bei Patienten mit

Herzinsuffizienz/asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion

Woche	Dosis (mg/Tag)
Woche 1	Tag 1 - 3: 2,5 mg/Tag* als Einzeldosis Tag 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 bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Diuretika sind zu beachten (siehe Abschnitt 4.4).

Vor und nach Beginn der Therapie mit Renitec sind Blutdruck und Nierenfunktion engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4), da über Hypotonie und (seltener) nachfolgendes Nierenversagen berichtet wurde. Bei Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, sollte - falls möglich - deren Dosis vor Beginn der Behandlung mit Renitec verringert werden. Ein Auftreten von Hypotonie bei Therapiebeginn mit Renitec bedeutet nicht, dass auch während der Dauerbehandlung mit Renitec solche Reaktionen wieder auftreten und schließt die Weiterbehandlung mit dem Arzneimittel nicht aus. Serum-Kalium und die Nierenfunktion sind ebenfalls zu überwachen.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

Tabelle 2: Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

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

Anwendung bei älteren Patienten

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

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Bei Patienten, die Tabletten schlucken können, wird die Dosis individuell dem Zustand des Patienten und dem Ansprechen des Blutdrucks angepasst. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis < 50 kg und 5 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg. Renitec wird einmal täglich eingenommen. Die Dosierung richtet sich nach den Erfordernissen des Patienten, wobei 20 mg/Tag bei Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis < 50 kg und von 40 mg/Tag bei Patienten ≥ 50 kg nicht überschritten werden darf (siehe Abschnitt 4.4).

Renitec wird nicht für Neugeborene und Kinder und Jugendliche mit einer glomerulären Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m² empfohlen, da keine Daten dazu vorliegen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen anderen ACE-Hemmer.
- Anamnestisch bekanntes angioneurotisches Ödem, ausgelöst durch eine vorangegangene Therapie mit einem ACE-Hemmer.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von Renitec mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan Therapie. Mit der Anwendung von Renitec darf nicht früher als 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis von Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie

Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie wird selten eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Bei hypertonen Patienten ist eine symptomatische Hypotonie während einer Therapie mit Renitec 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 Renitec 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 Renitec 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 Renitec zu reduzieren und/oder das Diuretikum und/oder Renitec 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.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) wird die Initialdosis von Enalapril der Kreatinin-Clearance des Patienten angepasst (siehe Abschnitt 4.2). Die Wahl der Erhaltungsdosis richtet sich nach dem Ansprechen des Patienten auf die Behandlung. Eine routinemäßige Kontrolle von 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 besteht die Möglichkeit einer zugrundeliegenden Nierenarterienstenose (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 Renitec. Daher wird die Behandlung mit Renitec 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 Larynx wurden unter ACE-Hemmern, einschließlich Renitec berichtet. Sie können zu jedem Zeitpunkt der Therapie auftreten. In solchen Fällen ist Renitec 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 Angioödem berichtet, die mit Larynx- und Zungenödem assoziiert waren. Bei Patienten mit Beteiligung der Zunge, Glottis oder Larynx, insbesondere solche mit Operationen in den Atemwegen 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 einzuleiten (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 mit nicht-schwarzer Hautfarbe wurde bei Patienten schwarzer Hautfarbe über 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 Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Inhibitoren mit Sacubitril/Valsartan ist, aufgrund eines erhöhten Risikos für Angioödem, kontraindiziert. Die Therapie mit Sacubitril/Valsartan darf nicht früher als 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis Renitec begonnen werden. Die Therapie mit Renitec darf nicht früher als 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Inhibitoren mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B., Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko für Angioödem (Schwellung der Atemwege oder der Zunge, mit oder ohne Atembeschwerden) führen (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten, die bereits einen ACE-Inhibitor einnehmen, ist die Einnahme von Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B., Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin mit Vorsicht zu beginnen.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte

Selten kam es während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen 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 Dextranulfat 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.

Operation/Anästhesie

Bei Patienten, die einer größeren Operation unterzogen werden oder eine Anästhesie mit Substanzen erhalten, die den Blutdruck senken, hemmt Enalapril 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

ACE-Inhibitoren können eine Hyperkaliämie verursachen, da sie die Freisetzung von Aldosteron hemmen. Der Effekt ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion normalerweise nicht signifikant. Allerdings kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder bei Patienten die Kalium-Ergänzungsmittel (inklusive Salzsubstitution), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol, auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt, und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor Blocker einnehmen, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor Blocker müssen bei Patienten, die ACE-Inhibitoren einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden und die Nierenfunktion muss überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Lithium

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

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

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

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, 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.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Zur Anwendung von Renitec bei Kindern über 6 Jahre 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). Renitec wird bei Kindern ausschließlich für die Indikation Hypertonie empfohlen.

Renitec 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 Abschnitte 4.3 und 4.6).

Ethnische Unterschiede

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

Lactose

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

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die das Risiko von Angioödemen erhöhen

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Inhibitoren mit Sacubitril/Valsartan ist, aufgrund eines erhöhten Risikos für Angioödeme, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Inhibitoren mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B., Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko für Angioödeme führen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate oder andere Arzneimittel die zu einem Anstieg der Serum-Kalium Werte führen können

Obwohl Serumkalium für gewöhnlich innerhalb der Normalwerte bleibt, kann bei manchen Patienten, die mit Renitec behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzergänzungsmittel, können zu einem signifikanten Anstieg von Serumkalium führen. Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung von Renitec mit anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg der

Serumkalium Werte führen können, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), geboten, da Trimethoprim dafür bekannt ist, als kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid, zu wirken. Deshalb ist die Kombination der oben genannten Arzneimittel mit Renitec nicht empfohlen. Wird eine gleichzeitige Anwendung als notwendig erachtet, muss diese mit Vorsicht und unter häufiger Überprüfung des Serumkaliums erfolgen.

Ciclosporin

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

Heparin

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

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

Eine vorangegangene Diuretika-Therapie in hohen Dosen kann zu Volumenmangel und damit zu einem Risiko für eine 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 nitroide Reaktionen (Symptome wie Hitzewallungen im Gesicht, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) bei Patienten berichtet, die eine Therapie mit injizierbarem Gold (Natrium-Aurothiomaleat) zusammen mit einem ACE-Hemmer, einschließlich Enalapril, erhalten.

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern abschwächen.

Antidiabetika

Epidemiologische Studien weisen auf eine mögliche Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale Antidiabetika) hin, so dass das Risiko einer Hypoglykämie besteht. Diese Fälle treten offenbar insbesondere in den ersten Wochen der kombinierten Behandlung sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und Betablocker

Enalapril kann sicher mit Acetylsalicylsäure (in Dosierungen für die kardiovaskuläre Prophylaxe), Thrombolytika und Betablockern gleichzeitig eingenommen werden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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 Renitec 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 Renitec in der Stillzeit in Betracht gezogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter unabdingbar ist und das Kind hinsichtlich jeglicher unerwünschter Wirkungen überwacht wird.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Tabelle 3: Nebenwirkungen von Renitec

Systemorgan- klasse	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 Grund- lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie (einschließ- lich aplastischer und hämolytischer Anämie)	Neutrope- nie, Abnah- men von Hämoglobin und Hämatokrit, Thrombo- zytopenie, Agranulo- zytose, Knochen- marks- depression, Panzyto- penie, Lymph- adenopathie- Auto- immun- krankheiten		
Endokrine Erkrankungen						Syndrom der inadäquaten anti- diuretischen Hormon Sekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen			Hypogly- kämie (siehe Abschnitt 4.4)			
Psychiatrische Erkrankungen		Depression	Verwirr- heitszustände, Nervosität, Schlaflosigkeit	abnorme Träume, Schlaf- störungen		
Erkrankungen des Nerven- systems	Schwindel	Kopf- schmerzen, Synkope, Geschmacks- störungen	Schläfrigkeit, Parästhesien, Vertigo			
Augenerkran- kungen	Verschwom- menes Sehen					

Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths			Tinnitus			
Herzerkrankungen		Brustschmerz, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie	Palpitationen, Myokardinfarkt oder zerebraler Insult*, vermutlich infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei Patienten mit hohem Risiko (siehe Abschnitt 4.4)			
Gefäßerkrankungen		Hypotonie (einschließlich orthostatische Hypotonie)	Flush, orthostatische Hypotonie	Raynaud-Syndrom		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Dyspnoe	Rhinorrhö, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/ Asthma	pulmonale Infiltrate, Rhinitis, allergische Alveolitis/ eosinophile Pneumonie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit	Diarrhö, Bauchschmerzen	Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Appetitlosigkeit, Magenreizung, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus	Stomatitis/ aphthöse Ulzerationen, Glossitis	intestinales Angioödem	

Leber- und Gallenerkrankungen				Leberver- sagen, Hepatitis – hepatozel- lulär oder cholesta- tisch, einschließ- lich hepatische Nekrose, Cholestase (einschließ- lich Ikterus)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautaus- schlag, Überem- pfind- lichkeit/ angioneu- rotisches Ödem: angioneu- rotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitä- ten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Larynx wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4)	Diaphoresse, Pruritus, Urtikaria, Alopezie	Erythema multiforme, Stevens- Johnson- Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Pemphigus, Erythro- dermie		Ein Sympto- menkomplex wurde berichtet, der mit einigen oder allen der folgenden Neben- wirkungen einhergehen kann: Fieber, Serositis, Vaskulitis, Myalgien/ Myositis, Arthralgien/ Arthritis, positive ANA-Titer, erhöhte BSG, Eosinophilie und Leukozy- tose. Hautaus- schlag, Photosen- sibilität oder andere dermatolo- gische Manifesta- tionen können auftreten.
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs-			Muskel- krämpfe			

und Knochen- erkrankungen						
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege			Nierenfun- ktionsstörung, Nierenver- sagen, Proteinurie	Oligurie		
Erkrankungen der Geschlechtsor- gane und der Brustdrüse			Impotenz	Gynäko- mastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verab- reichungsort	Asthenie	Müdigkeit	Unwohlsein, Fieber			
Untersuchungen		Hyperka- liämie, Anstieg von Serum- Kreatinin	Anstieg von Serum- Harnstoff, Hyponatri- ämie	Anstieg der Leber- enzyme, Anstieg von Serum- Bilirubin		

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen,

Traisengasse 5, 1200 Wien,

ÖSTERREICH

Fax: +43 (0) 50 555 36207

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Daten zu Überdosierungen beim Menschen vor. Die auffälligsten Merkmale einer Überdosierung waren bisher 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 Serum-Konzentrationen 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 Katecholamin-Infusion in Erwägung gezogen werden. Wurden die Tabletten erst kurz zuvor eingenommen, sind Maßnahmen zur Elimination von Enalaprilmaleat zu treffen (z. B. Erbrechen, Magenspülung, Anwendung von Adsorbentien oder Natriumsulfat). Enalaprilat kann mittels Hämodialyse aus dem Blutkreislauf 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

Renitec (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, die die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II katalysiert. Nach der Resorption wird Enalaprilmaleat zu Enalaprilat hydrolysiert, das ACE hemmt. 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 Renitec auch den Abbau von Bradykinin, einem stark vasodepressorischen Peptid, hemmt. Welche Rolle dieser Mechanismus für die therapeutischen Wirkungen von Renitec spielt, ist noch unklar.

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Anwendung von Renitec 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 Renitec ging nicht mit einem übermäßigen Blutdruckanstieg einher.

Eine wirksame Hemmung der ACE-Aktivität tritt normalerweise 2-4 Stunden nach oraler 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. In den empfohlenen Dosen zeigte sich jedoch eine anhaltende antihypertensive und hämodynamische Wirkung über mindestens 24 Stunden.

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

In klinischen Kurzzeitstudien mit diabetischen und nicht-diabetischen Patienten mit Nierenerkrankung wurde nach Einnahme von Enalapril eine Abnahme der Albuminurie sowie der Urinausscheidung von IgG und Gesamtprotein beobachtet.

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

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die Digitalis und Diuretika erhielten, führte die Behandlung mit Renitec (oral oder i. v.) zu einer Abnahme des peripheren Widerstands und des Blutdrucks. Das Herzminutenvolumen nahm zu; die Herzfrequenz, die bei Herzinsuffizienzpatienten normalerweise erhöht ist, nahm dagegen 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 während einer Langzeittherapie erhalten.

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

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

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

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

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

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

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

Nierenfunktionsstörung).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie (SOLVD Präventionsstudie) wurde eine Population mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF < 35 %) untersucht. 4228 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Placebo (n = 2.117) oder Enalapril (n = 2111). In der Placebo-Gruppe kam es zu 818 Fällen von Herzinsuffizienz bzw. Todesfällen (38,6 %), verglichen mit 630 Fällen in der Enalapril-Gruppe (29,8 %) (Risikoreduktion: 29 %; 95 % CI; 21-36 %; p < 0,001). 518 Patienten der Placebo-Gruppe (24,5 %) und 434 in 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, placebokontrollierten Studie (SOLVD Behandlungsstudie) wurde eine Population mit symptomatischer Herzinsuffizienz aufgrund systolischer Dysfunktion (EF < 35 %) untersucht. 2569 Patienten, deren symptomatische Herzinsuffizienz konventionell behandelt wurde, wurden in eine Placebo-Gruppe (n=1284) oder eine Enalapril-Gruppe (n = 1285) randomisiert. In der Placebo-Gruppe kam es zu 510 Todesfällen (39,7 %), verglichen mit 452 Todesfällen in der Enalapril-Gruppe (35,2 %) (Risikoreduktion: 16 %; 95 % CI; 5-26 %; p = 0,0036). In der Placebogruppe kam es zu 461 Todesfällen kardiovaskulärer Ursache im Vergleich zu 399 Fällen in der Enalapril-Gruppe (Risikoreduktion: 18 %; 95 % CI; 6-28 %; p < 0,002); dies ist vor allem auf eine Abnahme der Todesfälle aufgrund fortschreitender Herzinsuffizienz zurückzuführen (251 in der Placebo-Gruppe vs. 209 in der Enalapril-Gruppe, Risikoreduktion 22 %, 95 % CI, 6-35 %). Weniger Patienten starben aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder wurden deshalb ins Krankenhaus eingewiesen (736 in der Placebo-Gruppe und 613 in der Enalapril-Gruppe; Risikoreduktion 26 %; 95 % CI 18-34 %; p < 0,0001). Insgesamt senkte Renitec 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).

Kinder und Jugendliche

Für pädiatrische Patienten über 6 Jahre und 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/1,73 m² sowie 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 einmal tägliche Gabe von Enalapril senkte den Blutdruck in Abhängigkeit von der Dosis. Die dosisabhängige Blutdrucksenkung von Enalapril zeigte sich übereinstimmend in allen Subgruppen (Alter, Tanner-Stadium, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit). Allerdings scheinen die niedrigsten Dosierungen von 0,625 mg bzw. 1,25 mg, die durchschnittlich 0,02 mg/kg/Tag entsprechen, keine gleichmäßige blutdrucksenkende Wirksamkeit zu haben. Die maximale Dosis, die untersucht wurde, beträgt 0,58 mg/kg/Tag (bis zu 40 mg). Das Nebenwirkungsprofil bei pädiatrischen Patienten unterschied sich nicht von jenem bei Erwachsenen.

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 Renitec wird nicht durch das Vorhandensein von Nahrung im Magendarmtrakt beeinflusst.

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

Verteilung

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

Metabolismus

Neben 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 %).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Expositionen von Enalapril- und Enalaprilat sind bei Patienten mit Niereninsuffizienz erhöht. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 40-60 ml/min) war die AUC von Enalaprilat im Steady State ca. doppelt so groß wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nach Gabe von 5 mg/Tag. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance \leq 30 ml/min), war die AUC ca. achtmal größer. Nach Mehrfachgabe ist die effektive Halbwertszeit von Enalaprilat in diesem Stadium der Niereninsuffizienz 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 mit 40 hypertonen weiblichen und männlichen pädiatrischen Patienten im Alter von 2 Monaten bis \leq 16 Jahre durchgeführt, die oral 0,07 - 0,14 mg/kg Enalaprilmaleat/Tag erhielten. Hinsichtlich der Pharmakokinetik von Enalaprilat ergab diese Studie insgesamt 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

4 bis 6 Stunden nach der Einnahme einer oralen Einzeldosis von 20 mg betrug bei fünf Frauen post partum die durchschnittliche Spitzenkonzentration von Enalapril in der Muttermilch 1,7 μ g/l (Bereich 0,54 bis 5,9 μ g/l). Die durchschnittliche Spitzenkonzentration von Enalaprilat lag bei 1,7 μ g/l (Bereich

1,2 bis 2,3 µg/l); diese Spitzenkonzentrationen traten im Zeitraum von 24 Stunden zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf.

Wenn man die Spitzenkonzentrationen in der Muttermilch heranzieht, würde ein Säugling, der ausschließlich gestillt wird, maximal 0,16 % der maternalen, gewichtsangepaßten Dosis aufnehmen.

Eine Frau, die über 11 Monate täglich 10 mg Enalapril einnahm, hatte in der Muttermilch 4 Stunden nach der Einnahme Spitzenkonzentrationen von Enalapril von 2 µg/l und nach ungefähr 9 Stunden nach der Einnahme Spitzenkonzentrationen von Enalaprilat von 0,75 µg/l.

Die in der Milch über 24 Stunden gemessene Gesamtmenge von Enalapril betrug 1,44 µg/l bzw. 0,63 µg/l für Enalaprilat.

Enalaprilatspiegel in der Muttermilch waren bei einer Mutter nach einer oralen Einzeldosis von 5 mg Enalapril und bei zwei Müttern nach einer oralen Einzeldosis von 10 mg 4 Stunden nach der Einnahme nicht mehr nachweisbar (< 0,2 µg/l); die Enalaprilspiegel wurden nicht bestimmt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben keinen Hinweis darauf, dass Enalapril bei Ratten eine Auswirkung auf Fruchtbarkeit und Fortpflanzung hat und teratogen wirkt. In einer Studie, in der weibliche Ratten Enalapril vor der Paarung und während der Gestationszeit erhielten, kam es während der Säugeperiode zu einer erhöhten Sterblichkeitsrate bei den Jungtieren. Es wurde nachgewiesen, dass die Substanz plazentagängig ist und in die Muttermilch übertritt. Die Klasse der ACE-Hemmer wirkt nachweislich fetotoxisch (Schädigung und/oder Tod des Feten), wenn sie im 2. oder 3. Trimenon gegeben werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogencarbonat
Maisstärke
vorverkleisterte Maisstärke
Magnesiumstearat
Lactose-Monohydrat
Eisenoxid rot (E 172) – nur 10 mg und 20 mg Tabletten
Eisenoxid gelb (E 172) – nur 20 mg Tabletten

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Renitec 5 mg:

Aluminiumblisterpackungen, verfügbar in Packungen zu 2, 14, 20, 28, 28 x 1, 30, 49 x 1, 50, 56, 98 oder 100 Tabletten

Renitec 10 mg:

Aluminiumblisterpackungen, verfügbar in Packungen zu 28, 30, 49 x 1, 50, 98 oder 100 Tabletten

Renitec 20 mg:

Aluminiumblisterpackungen, verfügbar in Packungen zu 10, 14, 20, 28, 28 x 1, 30, 49 x 1, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 oder 500 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zu Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Organon Healthcare GmbH
Neuturmstraße 5
80331 München, Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

RENITEC 5 mg: 1-18172

RENITEC 10 mg: 1-18173

RENITEC 20 mg: 1-18174

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Oktober 1986

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

12/2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig