



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
EnaHEXAL® i.v. 1,25 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 1,25 ml Injektionslösung enthält: 1,379 mg Enalaprilatdihydrat (entsprechend 1,25 mg Enalaprilat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 11,25 mg Benzylalkohol pro 1,25 ml Injektionslösung

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

EnaHEXAL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1,25 ml.

3. DARREICHUNGSFORM

Klare, farblose bis gelbliche Injektionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

EnaHEXAL i.v. darf nur unter stationären Bedingungen angewendet werden zur

- Behandlung der Hypertonie
- Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz

falls eine perorale Therapie nicht geeignet ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hinweis

Insbesondere bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z. B. Erbrechen/Durchfall, Diuretikatherapie), Herzinsuffizienz, akutem Myokardinfarkt, schwerer oder renaler Hypertonie kann es zu Beginn der Therapie zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen.

Falls möglich, sollten Salz- und/oder Flüssigkeitsmängel vor Beginn der Therapie mit EnaHEXAL i.v. ausgeglichen bzw. eine bestehende Diuretikatherapie reduziert oder ggf. abgesetzt werden.

Bei diesen Patienten ist die Therapie unter intensiver Blutdruckkontrolle mit der geringsten Einzeldosis von ½ Ampulle EnaHEXAL i.v. (entsprechend 0,625 mg Enalaprilat) - intravenös über eine Stunde appliziert - zu beginnen.

Nach Gabe der ersten Dosis, aber auch bei Erhöhung der Dosierung von EnaHEXAL i.v. oder/und Schleifendiuretika ist bei diesen Patienten der Blutdruck mindestens 4 Stunden regelmäßig zu überwachen, um eine unkontrolliert auftretende hypotone Reaktion zu vermeiden.

Ansonsten gelten, soweit nicht anders verordnet, folgende Dosierungsrichtlinien:

Hypertonie

Üblicherweise beträgt die Anfangsdosis 1 Ampulle EnaHEXAL i.v. (entsprechend 1,25 mg Enalaprilat), verabreicht über mindestens 5 Minuten.

Sollte die Blutdrucksenkung eine Stunde nach der Anfangsdosis nicht ausreichend sein, kann eine erneute Dosis von 1-2 Ampullen EnaHEXAL i.v. (entsprechend 1,25-2,5 mg Enalaprilat) intravenös gegeben werden.

Weitere Dosen richten sich nach dem Therapieerfolg und sollten in Abständen von jeweils 6 Stunden verabreicht werden.

Die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 1-2 Ampullen EnaHEXAL i.v. (entsprechend 1,25-2,5 mg Enalaprilat) alle 6 Stunden.

Die höchste Einzeldosis beträgt 4 Ampullen, d. h. 5 ml EnaHEXAL i.v. (entsprechend 5 mg Enalaprilat), die Tageshöchstdosis beträgt 16 Ampullen, d. h. 20 ml EnaHEXAL i.v. (entsprechend 20 mg Enalaprilat).

Bei Umstellung auf Tabletten beträgt die Anfangsdosis 5-10 mg Enalaprilmaleat pro Tag auf einmal oder verteilt auf zwei Gaben.

Die blutdrucksenkende Wirkung von 20 mg Enalaprilmaleat pro Tag oral und 2,5 ml EnaHEXAL i.v. (entsprechend 2,5 mg Enalaprilat) alle 6 Stunden war vergleichbar.

Herzinsuffizienz

Enalaprilat kann als Zusatzmedikation zu einer bestehenden Diuretika- und Digitalis-Therapie gegeben werden.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt ½ Ampulle EnaHEXAL i.v. (entsprechend 0,625 mg Enalaprilat), die langsam intravenös über eine Stunde - unter regelmäßiger Blutdruckkontrolle - zu verabreichen ist.

Sollte der Therapieerfolg eine Stunde nach der Anfangsdosis nicht ausreichend sein, kann eine erneute Dosis von ½-1 Ampulle EnaHEXAL i.v. (entsprechend 0,625-1,25 mg Enalaprilat) in gleicher Weise gegeben werden.

Weitere Dosen richten sich nach dem Therapieerfolg und sollten - jeweils über eine Stunde appliziert - in Abständen von 6 Stunden verabreicht werden.

Die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 1 Ampulle EnaHEXAL i.v. (entsprechend 1,25 mg Enalaprilat) in Abständen von 6 Stunden.

Die höchste Einzeldosis beträgt 2 Ampullen EnaHEXAL i.v. (entsprechend 2,5 mg Enalaprilat), die Tageshöchstdosis beträgt 8 Ampullen, d. h. 10 ml EnaHEXAL i.v. (entsprechend 10 mg Enalaprilat).

Bei Umstellung auf Tabletten beträgt die Anfangsdosis 2,5-5 mg Enalaprilmaleat pro Tag auf einmal oder verteilt auf zwei Gaben (morgens und abends).

Dosierung bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min), älteren Patienten (über 65 Jahre)

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt ½ Ampulle EnaHEXAL i.v. (entsprechend 0,625 mg Enalaprilat), verabreicht über mindestens 5 Minuten.

Bei gleichzeitig vorliegender Herzinsuffizienz sind die Dosierungsempfehlungen für Herzinsuffizienz zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.2).

Sollte der Therapieerfolg eine Stunde nach der Anfangsdosis nicht ausreichend sein, kann erneut eine Dosis von ½-1 Ampulle EnaHEXAL i.v. (entsprechend 0,625-1,25 mg Enalaprilat) gegeben werden.

Weitere Dosen richten sich nach dem Therapieerfolg und sollten in Abständen von jeweils 6 Stunden verabreicht werden.

Die höchste Einzeldosis beträgt 2 Ampullen EnaHEXAL i.v. (entsprechend 2,5 mg Enalaprilat), die Tageshöchstdosis beträgt 8 Ampullen, d. h. 10 ml EnaHEXAL i.v. (entsprechend 10 mg Enalaprilat).

Bei Umstellung auf Tabletten beträgt die Anfangsdosis 2,5-5 mg Enalaprilmaleat pro Tag auf einmal oder verteilt auf zwei Gaben.

Art der Anwendung

Es ist äußerst wichtig, jede Dosis über mindestens 5 Minuten, bei bestimmten Risikopatienten (siehe Hinweis in Abschnitt 4.2) und bei Patienten mit Herzinsuffizienz über eine Stunde - bei regelmäßiger Kontrolle des Blutdrucks - zu injizieren, sodass eventuelle unerwünschte Wirkungen (z. B. übermäßiger Blutdruckabfall) so früh wie möglich erkannt werden.

EnaHEXAL i.v. kann unverdünnt oder mit einer kompatiblen Flüssigkeit verdünnt intravenös angewendet werden. Bei Mischung mit 5%iger Glucoselösung, 0,9%iger Natriumchloridlösung, 0,9%iger Natriumchloridlösung in 5%iger Glucoselösung, 5%iger Glucoselösung in Ringer-Laktat-Lösung bleibt die Wirksamkeit bei Raumtemperatur 24 Stunden erhalten.



Injektionslösungen sind vor Anwendung immer auf Ausfällungen und Verfärbungen zu überprüfen.

Die Dauer der intravenösen Anwendung sollte drei Tage nicht überschreiten, da keine ausreichenden Therapieerfahrungen mit längerfristig gegebenem EnaHEXAL i.v. vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen anderen ACE-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- anamnestisch bekanntes Angioödem (z. B. infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie, bei hereditären oder idiopathischen Angioödemem)
- Nierenarterienstenose (beidseitig oder bei Einzelniere)
- Zustand nach Nierentransplantation
- hämodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertrophe Kardiomyopathie
- primärer Hyperaldosteronismus
- primäre Lebererkrankung oder Leberinsuffizienz
- schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) und Dialysepatienten (mangels ausreichender Erfahrungen)
- Kinder (mangels ausreichender Erfahrungen)
- EnaHEXAL i.v. darf wegen des Gehaltes an Benzylalkohol nicht bei Frühgeborenen oder Neugeborenen angewendet werden.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von EnaHEXAL i.v. 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. Die Behandlung mit EnaHEXAL i.v. darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie

Bei komplikationsloser Hypertonie werden selten symptomatische Hypotonien beobachtet. Bei hypertonen Patienten kommt es unter Therapie mit einem ACE-Hemmer eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z. B. aufgrund einer Diuretika-Therapie, salzreicher Diät, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz - mit oder ohne einhergehender Niereninsuffizienz - wurden symptomati-

sche Hypotonien beobachtet. Insbesondere Patienten mit schweren Graden der Herzinsuffizienz, die als Ausdruck des Schweregrades ihrer Erkrankung eine Therapie mit hoch dosierten Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder Nierenfunktionseinschränkungen aufweisen, können davon betroffen sein. Bei diesen Patienten ist die Behandlung unter ärztlicher Überwachung einzuleiten und im weiteren Verlauf immer dann engmaschig zu überwachen, wenn die Dosis von ACE-Hemmer 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 Kochsalzinfusion 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 einem ACE-Hemmer noch weiter absinken. Diese nicht unerwartete Wirkung ist normalerweise kein Grund, das Arzneimittel abzusetzen. Wird der Blutdruckabfall symptomatisch, kann es notwendig werden, die Dosis des ACE-Hemmers zu reduzieren und/oder das Diuretikum und/oder den ACE-Hemmer abzusetzen.

Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

ACE-Hemmer sollten wie alle Vasodilatoren 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

Vor Anwendung von EnaHEXAL i.v. muss die Nierenfunktion überprüft werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min) sollte die Initialdosis 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 oralem Enalaprilmaleat berichtet. Bei rechtzeitiger Diagnose und entsprechender Therapie ist ein Nierenversagen unter oraler Enalaprilmaleat-Therapie normalerweise reversibel. Bei manchen Hypertonikern ohne vorbestehende Nierenerkrankung kann es unter der Kombination von oralem Enalaprilmaleat mit einem Diuretikum zum Anstieg von Serum-Harnstoff und -Kreatinin kommen. Eine Dosisreduktion von oralem Enalaprilmaleat 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 einem ACE Hemmer von Patienten mit frischer Nierentransplantation bestehen keine Erfahrungen. Daher wird die Behandlung mit EnaHEXAL i.v. für diese Patienten nicht empfohlen.

Leberversagen

Selten wurde unter ACE-Hemmer-Behandlung ein Syndrom beobachtet, das mit cholestatischem Ikterus oder Hepatitis beginnt und bis zur fulminanten hepatischen Nekrose (manchmal mit letalem Ausgang) fortschreitet. Der Pathomechanismus dieses Syndroms ist unklar. Patienten, die unter ACE-Hemmern einen Ikterus oder einen deutlichen Anstieg der Leberenzyme entwickeln, müssen den ACE-Hemmer absetzen und entsprechend 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. ACE-Hemmer sollten 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 ACE-Hemmer bei solchen Patienten angewendet werden, ist eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl angeraten und die Patienten sollten angewiesen werden, ihrem Arzt alle Anzeichen einer Infektion zu berichten.

Überempfindlichkeit/Angioödem

Angioödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden unter ACE-Hemmern berichtet. Sie können zu jedem Zeitpunkt während der Therapie auftreten. In solchen Fällen ist der ACE-Hemmer sofort abzusetzen. Der Patient ist sorgfältig zu überwachen, um eine vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung aus der Klinik sicherzustellen. In Fällen, in denen die Schwellung auf Gesicht und Lippen begrenzt war, bildete sich die Symptomatik meist ohne Behandlung wieder zurück. Antihistaminika waren jedoch hilfreich bei der Linderung der Symptome.

Angioödeme mit Beteiligung des Kehlkopfes können letal verlaufen. Sobald Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sodass eine Atemwegsobstruktion droht, ist unverzüglich eine geeignete Therapie einzuleiten (z. B. subkutane Gabe von 0,3 ml-0,5 ml Adrenalin [1:1.000 verdünnt]) und/oder es sind Maßnahmen zur Sicherung der Durchgängigkeit der Atemwege zu treffen.

Im Vergleich mit Patienten nicht-schwarzer Hautfarbe wurde bei Patienten schwarzer Hautfarbe eine höhere Inzidenz von Angioödem unter ACE-Hemmern berichtet. Patienten mit anamnestisch bekanntem, nicht durch einen ACE-Hemmer ausgelösten Angioödem können besonders gefährdet sein, ein Angioödem zu entwickeln, wenn sie einen ACE-Hemmer erhalten (siehe auch Abschnitt 4.3).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis EnaHEXAL i.v. begonnen werden. Eine Behandlung mit EnaHEXAL i.v. darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte

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

Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese

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

Hämodialyse-Patienten

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

Hypoglykämie

Bei diabetischen Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollten - insbesondere im ersten Monat einer ACE-Hemmer-Therapie - engmaschige Blutzuckerkontrollen erfolgen (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.

Operation/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/Serumkalium

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie schließen ein: Alter (> 70 Jahre), Diabetes mellitus, interkurrente Ereignisse - insbesondere Dehydratation, akute Herzdekompensation, metabolische Azidose und eine gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Werte führen können (z. B. Heparin). Die Anwendung von Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltiger Salzsubstitution kann insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einem signifikanten Kaliumanstieg führen. Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal auch letale Arrhythmien verursachen. Ist die gleichzeitige Anwendung mit einer der oben genannten Substanzen angezeigt, sollte diese mit 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-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.

Schwangerschaft

Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Ethnische Unterschiede

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

EnaHEXAL i.v. darf nur nach sehr kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung unter regelmäßiger Kontrolle repräsentativer klinischer und laborchemischer Parameter angewendet werden bei klinisch relevanter Proteinurie (mehr als 1 g/Tag) und klinisch relevanten Elektrolytstörungen. Insbesondere zu Therapiebeginn sollte EnaHEXAL i.v. nur unter intensiver Überwachung von Blutdruck und/oder repräsentativen Laborparametern angewendet werden bei Patienten mit schwerer oder renaler Hypertonie, bei Patienten über 65 Jahre und Patienten mit akutem Myokardinfarkt.

Hinweis

Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich

zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit EnaHEXAL i.v. behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn EnaHEXAL i.v. zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von EnaHEXAL i.v. mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin

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

Heparin

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

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

Eine vorangegangene hoch dosierte Diuretika-Therapie kann zu Volumenmangel und damit zum Risiko einer Hypotonie bei Therapiebeginn mit EnaHEXAL i.v. 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 in niedriger Dosierung vermindert werden.

Andere Antihypertensiva

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

Lithium

Unter der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und Lithium wurden reversible Anstiege der Serum-Lithium-Konzentrationen und toxische Effekte berichtet. Eine gleichzeitige Therapie mit Thiaziddiuretika kann die Serum-Lithium-Konzentrationen und damit das Risiko einer Lithium-Toxizität unter einer ACE-Hemmer-Therapie erhöhen. Die Anwendung von Enalapril mit Lithium wird deshalb nicht empfohlen; 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 Antirheumatika (NSAR)

Die Dauertherapie mit NSAR kann die antihypertensive Wirkung eines ACE-Hemmers abschwächen. NSAR (einschließlich COX-2-Inhibitoren) und ACE-Hemmer wirken bezüglich des Anstiegs von Serum-Kalium additiv und können so zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese ist gewöhnlich reversibel. Selten kann es auch zu akutem Nierenversagen kommen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion z. B. bei älteren oder dehydrierten Patienten einschließlich solcher unter Diuretikatherapie. Die Patienten sind ausreichend zu hydrieren und eine Überwachung der Nierenfunktion zu Beginn der gemeinsamen Therapie sowie in regelmäßigen Abständen während der Therapie ist zu erwägen.

Gold

Nitritoide Reaktionen (mit Symptomen wie Flush, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden selten bei Patienten berichtet, die unter einer Therapie mit Goldinjektionslösungen (Natriumauriothiomalat) gleichzeitig ACE-Hemmer einschließlich Enalapril erhielten.

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

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

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann



zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und Betablocker

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Die Anwendung von ACE-Hemmern in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) haben kann (siehe auch Abschnitt 5.3). Mütterliche Oligohydramnion, vermutlich als Manifestation der verminderten fetalen Nierenfunktion, trat auf und kann zu einer Kontraktur der Gliedmaßen, kraniofazialen Deformationen oder einer Lungenhypoplasie führen.

Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nieren und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4)

Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn er-

forderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Stillzeit

Einige wenige pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von EnaHEXAL i.v. während des Stillens von Frühgeborenen sowie in den ersten Wochen nach der Entbindung nicht empfohlen, da ein mögliches Risiko von kardiovaskulären und renalen Effekten beim Säugling besteht und für eine Anwendung in der Stillzeit keine ausreichende klinische Erfahrung vorliegt.

Wenn die Säuglinge älter sind, kann die Anwendung von EnaHEXAL i.v. bei stillenden Müttern erwogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter als notwendig erachtet wird und der Säugling sorgfältig 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 bei der Therapie mit EnaHEXAL i.v., Enalapril oder anderen ACE-Hemmern beobachtet:

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Anämie (einschließlich aplastische und hämolytische Anämie)

Selten: Neutropenie, Abnahmen von Hämoglobin und Hämatokrit, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarksuppression, Panzytopenie, Lymphknotenschwellung, Autoimmunkrankheiten

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Depressionen

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

Selten: verändertes Träumen, Schlafstörungen

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Verschwommensehen

Herzerkrankungen

Häufig: Myokardinfarkt*, vermutlich infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei hochgefährdeten Patienten (siehe Abschnitt 4.4), Schmerzen im Brustkorb, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie

Gelegentlich: Palpitationen

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Schwindel

Häufig: zerebraler Insult*, vermutlich infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei hochgefährdeten Patienten (siehe Abschnitt 4.4), Hypotonie (einschließlich orthostatische Hypotonie), Synkope

Gelegentlich: orthostatische Hypotonie

Selten: Raynaud-Syndrom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr häufig: Husten

Häufig: Dyspnoe

Gelegentlich: Rhinorrhö, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit

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

Gelegentlich: Diaphoresis, Pruritus, Urtikaria, Alopezie

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

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

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
Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten.

* Die Inzidenzen entsprachen in klinischen Studien denen der Kontrollgruppen

unter Placebo oder einer aktiven Vergleichssubstanz.

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Es liegen nur begrenzte Daten zu Überdosierungen beim Menschen vor. Als auffälligste Merkmale einer Überdosierung wurden bisher schwere Hypotonie mit gleichzeitiger Blockade des Renin-Angiotensin-Systems und Stupor berichtet. Als weitere Symptome im Zusammenhang mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern können Kreislaufversagen, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angstgefühl und Husten auftreten.

Nach Einnahme von 300 mg und 440 mg Enalapril wurden 100- bzw. 200-mal höhere Serumenalaprilspiegel berichtet als üblich.

Therapie von Intoxikation

Bei einem lebensbedrohlichen Angioödem mit Zungen-, Glottis- und/oder Kehlkopf-beteiligung werden folgende Notfallmaßnahmen empfohlen:

Sofortige subkutane Gabe von 0,3-0,5 mg Epinephrin bzw. langsame intravenöse Gabe von 0,1 mg Epinephrin (Verdünnungsanweisung beachten) unter EKG- und Blutdruckkontrolle, Maßnahmen zur Sicherung der Durchgängigkeit der Luftwege, im Anschluss daran systemische Glucocorticoidgabe. Ferner wird die intravenöse Gabe von Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten empfohlen. Zusätzlich zur Epinephrin-Anwendung kann bei bekanntem C1-Inaktivator-Mangel die Gabe von C1-Inaktivator erwogen werden.

Im Vergleich mit nicht schwarzen Patienten wurde bei schwarzen Patienten eine höhere Inzidenz von Angioödemem unter ACE-Hemmer-Therapie berichtet.

Bei Überdosierung bzw. Intoxikation richten sich die Therapiemaßnahmen nach Art und Zeitpunkt der Verabreichung sowie nach Art und Schwere der Symptome. Neben allgemeinen Maßnahmen, die der Elimination von Enalaprilat dienen, müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die Vitalparameter überwacht bzw. korrigiert werden. Zur Behandlung einer Überdosierung wird die intravenöse Infusion isotoner Kochsalzlösung empfohlen. Im Falle eines Blutdruckabfalls soll der Patient in Schocklagerung gebracht werden. Falls verfügbar, können eine Therapie mit Angiotensin II Infusion und/oder intravenösen Katecholaminen erwogen werden.

Enalaprilat kann durch 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 sind ständig zu überwachen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Stoff- oder Indikationsgruppe: Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, ATC-Code: C09AA02

Wirkmechanismus

Enalaprilat ist ein Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vaso-konstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II bewirkt. Eine Hemmung von ACE führt zu einer verminderten Bildung des vaso-konstriktorisch wirksamen Angiotensin II in Gewebe und Plasma, wodurch es zur Abnahme der Aldosteron-Sekretion und somit zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration kommen kann. Aus dem Fortfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninsekretion resultiert eine Erhöhung der Plasmareninaktivität.

Da ACE auch Bradykinin, ein vasodepressorisches Peptid, abbaut, resultiert aus der Hemmung von ACE eine erhöhte Aktivität zirkulierender und lokaler Kalikrein-Kinin-Systeme (und somit eine Aktivierung des Prostaglandin-Systems). Es ist möglich, dass dieser Mechanismus an der blutdrucksenkenden Wirkung der ACE-Hemmer beteiligt und für bestimmte Nebenwirkungen mitverantwortlich ist.

Pharmakodynamische Wirkungen

Enalaprilat führt bei Patienten mit Hypertonie zu einer Senkung des Blutdrucks im



Liegen und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz kompensatorisch ansteigt.

Bei hämodynamischen Untersuchungen bewirkte Enalaprilat eine deutliche Verringerung des peripheren arteriellen Widerstandes. In der Regel kam es zu keinen klinisch relevanten Veränderungen von renalem Plasmafluss und glomerulärer Filtrationsrate.

Die Wirkung beginnt nach intravenöser Gabe von EnaHEXAL i.v. (Enalaprilat) in der Regel binnen weniger Minuten nach Verabreichung, das Maximum ist zumeist binnen 4 Stunden erreicht.

Die Dauer der hämodynamischen Wirkungen scheint dosisabhängig. Bei Dosen innerhalb der empfohlenen Dosierungsspanne beträgt die Wirkdauer jedoch bei den meisten Patienten etwa 6 Stunden.

Kurzfristiges Absetzen von Enalaprilat führt zu keinem schnellen, übermäßigen Blutdruckanstieg (Rebound).

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz zeigten hämodynamische Untersuchungen, dass Enalaprilat eine Abnahme des peripheren systemischen Widerstandes und eine Erhöhung der venösen Kapazität bewirkte. Daraus resultierte eine Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens (Abnahme der ventrikulären Füllungsdrucke). Ferner wurde eine Zunahme von Herzminutenvolumen, Schlagarbeitsindex und Belastungskapazität unter der Behandlung mit Enalaprilat beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 Eigen-

schaften 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

Elimination

Nach intravenöser Gabe von 5 mg Enalaprilat ergab sich eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von 68 + 6 Minuten. Das Verteilungsvolumen betrug 12,5 + 1,1 l, die Gesamtkörperclearance 154 + 10 ml/min (Semple P. F. et al., Cardiovasc. Drugs Ther. (1987) 1: 45-50).

Enalaprilat wird unverändert überwiegend renal eliminiert. Die Wiederfindung im Urin betrug nach intravenöser Gabe 88 + 7 % (Dickstein K. et al., Br. J. clin. Pharmac. (1987) 23: 403-410). Bei eingeschränkter Nierenfunktion wird die Ausscheidung entsprechend dem Ausmaß der Funktionseinschränkung vermindert. Enalaprilat ist dialysierbar. Hämodialyse reduziert die Enalaprilat-Plasmakonzentration um ca. 46 %. Enalaprilat kann ebenfalls mittels Peritonealdialyse aus dem Plasma entfernt werden.

Enalaprilat penetriert nicht in das Gehirn.

Proteinbindung

Die Bindung von Enalaprilat an menschliches Plasma, bestimmt mittels Äquilibriumdialyse oder Ultrafiltration, weist biphasische Scatchard plots auf, was für die Existenz von zwei Bindungsstellen spricht. Eine besitzt hohe Affinität und geringe Kapazität, sie dominiert bei Enalaprilatkonzentrationen unter 8 ng/ml. Diese hochaffine Bindung scheint die an das Plasma-ACE zu sein. Die andere hat eine

größere Kapazität und eine geringe Affinität, aber die Bindung überschreitet im Bereich therapeutisch relevanter Konzentrationen nicht 60 %. Daher ist anzunehmen, dass dies im Hinblick auf die Pharmakokinetik dieses Arzneimittels nicht relevant ist.

Stillzeit

Nach oraler Verabreichung von Einzeldosen zu 20 mg bei fünf Frauen postpartum betrug der Spitzenwert der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch nach vier bis sechs Stunden im Durchschnitt 1,7 µg/L (Bereich 0,54 bis 5,9 µg/L). Auch zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb von 24 Stunden betragen im Durchschnitt die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalapril 1,7 µg/L (Bereich 1,2 bis 2,3 µg/L). Ausgehend von diesen Daten ist die maximale Menge Enalapril bei einem ausschließlich gestillten Säugling auf etwa 0,16 % der verabreichten mütterlichen Dosis zu schätzen.

Bei einer Frau, die täglich 11 Monate lang 10 mg Enalapril oral einnahm, betragen die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch vier Stunden nach Einnahme 2 µg/L und etwa neun Stunden nach Einnahme 0,75 µg/L. Im Verlaufe von 24 Stunden in der Milch gemessene Gesamtmenge von Enalapril und Enalaprilat betrug 1,44 µg/L bzw. 0,63 µg/L. Vier Stunden nach einer Einzeldosis von 5 mg Enalapril bei einer Mutter und 10 mg bei zwei Müttern konnten keine Enalaprilat-Mengen in der Milch nachgewiesen werden (< 0,2 µg/L).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die mit Enalapril (Prodrug) erhobenen Daten sind auch für die intravenöse Gabe von Enalaprilat als gültig zu betrachten.

Akute Toxizität

Die orale LD₅₀ von Enalapril bei Mäusen und bei Ratten beträgt 2.000 mg/kg KG. Zeichen akuter Toxizität waren z. B. Ptosis, verminderte Aktivität, Bradypnoe, Verlust der Ausrichtungsfähigkeit, Ataxie, Dyspnoe, klonische Konvulsionen.

Chronische Toxizität

Ratten vertrugen 10 mg Enalapril/kg KG pro Tag, über ein Jahr verabreicht, mit Ausnahme einer geringfügigen Körpergewichtsabnahme ohne Veränderungen physiologischer Parameter. Nach 30 und 90 mg Enalapril/kg KG/Tag machte sich eine Erhöhung im Serumharnstoff bemerkbar. In der Niere wurden keine arzneimittelbezogenen histologischen Veränderungen beobachtet. Eine deutliche Potenzierung der Toxizität wurde bei Ratten gesehen, die außer 90 mg Enalapril/kg KG/Tag eine kochsalzfreie Diät erhielten.



Hunde vertrugen 15 mg Enalapril/kg KG/Tag über ein Jahr, ohne dass sich arzneimittelbezogene Veränderungen bemerkbar machten. Auch Affen zeigten nach Gabe von 30 mg Enalapril/kg KG/Tag, über einen Monat verabreicht, keine Veränderungen physiologischer Parameter.

Kanzerogenität

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Enalapril an der Ratte und an der Maus, wenn das 150-300-Fache der Höchstdosis beim Menschen verabreicht wurde.

Mutagenität

Enalapril induzierte in verschiedenen Tests weder *in-vitro* noch *in-vivo* Gen- oder Chromosomenmutationen. Eine mutagene Wirkung von Enalapril erscheint hinreichend sicher ausgeschlossen.

Reproduktionstoxizität

Tierexperimentelle Studien an Ratten und Kaninchen ergaben keinen Hinweis auf teratogene Effekte von Enalapril. Fetotoxische Effekte wurden bei Ratten durch Natriumchlorid-Supplementation gesenkt. Embryoletale Effekte traten bei Kaninchen ab 10 mg Enalapril/kg KG (Tag 20-27 p. c.) auf. Schädliche Wirkungen auf die Reproduktion bei männlichen und weiblichen Ratten, die Tagesdosen von 10 bis 90 mg Enalapril/kg KG erhielten, wurden nicht beobachtet.

Lokale Toxizität

Die Prüfung von Enalaprilat auf lokale Verträglichkeit am Hund nach intravenöser, intraarterieller, intramuskulärer und paravenöser Anwendung sowie ein *in-vitro*-Hämolysetest mit Erythrozyten aus Humanblut ergaben keine Hinweise auf toxische Wirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Benzylalkohol
- Natriumchlorid
- Natriumhydroxid
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 24 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet

wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Auch eine vorübergehende Aufbewahrung bei Temperaturen über 50 °C soll vermieden werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 Ampullen mit je 1,25 ml Injektionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Telefon: (08024) 908-0
 Telefax: (08024) 908-1290
 E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

26672.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 18. August 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. März 2005

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig