

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

### **ANMERKUNG:**

**DIESE ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTMERKMALE ENTSPRICHT DER VERSION , DIE DER KOMMISSIONSENTSCHEIDUNG DIESES WIDERSPRUCHSVERFAHRENS ANGEHÄNGT WURDE.**

**SIE WIRD ANSCHLIESSEND NICHT VON DER EMEA GEPFLEGT ODER AKTUALISIERT, UND MAG DAHER NICHT DEM AKTUELLEN TEXT ENTSPRECHEN.**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

< RENITEC und weitere Produktbezeichnungen (siehe Anhang I)>, <Stärke>, Tabletten  
[Lokale Angaben]

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält <Stärke> mg Enalaprilmaleat  
[Lokale Angaben]

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

(Siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften)

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Resorption von < RENITEC > wird durch die Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Die Dosis sollte individuell dem Zustand des Patienten (siehe 4. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und der Wirkung auf den Blutdruck angepasst werden.

#### Hypertonie

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

Eine vorausgegangene Therapie mit hoch dosierten Diuretika kann zu Volumenmangel führen, so dass die Gefahr einer Hypotonie bei Therapiebeginn mit Enalapril besteht. Bei diesen Patienten ist die Therapie mit 5 mg oder einer geringeren Dosis einzuleiten. Wenn möglich sollten die Diuretika 2-3 Tage lang abgesetzt werden, bevor die Therapie mit < 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

< RENITEC > wird bei der Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz üblicherweise zusätzlich zu Diuretika und – wenn angezeigt – Digitalis oder Betablockern angewendet. Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz oder asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion beträgt die Anfangsdosis von < 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, sollte die Dosis schrittweise auf die übliche Erhaltungsdosis von 20 mg gesteigert werden. Die Erhaltungsdosis kann als Einzeldosis gegeben oder auf zwei Gaben verteilt werden, je nach Verträglichkeit. Diese Dosistitration sollte über einen Zeitraum von 2-4 Wochen erfolgen. Die Maximaldosis von 40 mg pro Tag wird auf zwei Gaben verteilt.

Empfohlene Dosistitration von < RENITEC > bei Patienten mit Herzinsuffizienz/asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion

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

\*Besondere Vorsichtsmaßnahmen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder unter Diuretika sind zu beachten (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Vor und nach Beginn der Therapie mit < RENITEC > sollten Blutdruck und Nierenfunktion engmaschig überwacht werden (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), da über Hypotonie und (seltener) nachfolgendem Nierenversagen berichtet wurde. Bei Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, sollte – falls möglich - deren Dosis vor Beginn der Behandlung mit < RENITEC > verringert werden. Eine hypotone Reaktion bei Therapiebeginn mit < RENITEC > bedeutet nicht, dass auch während der Dauerbehandlung mit < RENITEC > solche Reaktionen auftreten werden und schließt die Weiterbehandlung mit dem Arzneimittel nicht aus. Serum-Kalium und die Nierenfunktion sollten ebenfalls überwacht werden.

### Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

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

\* Siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung – Hämodialyse-Patienten.

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

#### Ältere Patienten

Die Dosis sollte sich nach der Nierenfunktion des Patienten richten (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Nierenfunktionseinschränkung).

#### Pädiatrische Patienten

Die Daten aus klinischen Studien zur Anwendung von < RENITEC > bei pädiatrischen Patienten mit Hypertonie sind begrenzt (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften sowie 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Bei Patienten, die Tabletten schlucken können, sollte die Dosis individuell dem Zustand des Patienten und der Blutdrucksenkung angepasst werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis < 50 kg und 5 mg für Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq$  50 kg. < RENITEC > wird einmal täglich angewendet. Die Dosierung sollte sich nach den Erfordernissen des Patienten richten, wobei ein Maximum von 20 mg/Tag für Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis < 50 kg und von 40 mg/Tag für Patienten  $\geq$  50 kg nicht überschritten werden sollte (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegenüber Enalapril, einem der Bestandteile dieses Arzneimittels oder einem anderen ACE-Hemmer
- anamnestisch bekanntes, durch vorhergehende Therapie mit einem ACE-Hemmer ausgelöstes angioneurotisches Ödem
- hereditäres oder idiopathisches Angioödem
- 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft (siehe 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit)

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

#### Symptomatische Hypotonie

Bei komplikationsloser Hypertonie werden selten symptomatische Hypotonien beobachtet. Bei hypertonen Patienten kommt es unter Therapie mit < RENITEC > eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z. B. aufgrund einer Diuretika-Therapie, salzarter Diät, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen und 4.8 Nebenwirkungen). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz – mit oder ohne einhergehender Niereninsuffizienz – wurden symptomatische 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 < RENITEC > 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 < RENITEC > noch weiter absinken. Diese nicht

unerwartete Wirkung ist normalerweise kein Grund, das Arzneimittel abzusetzen. Wird der Blutdruckabfall symptomatisch, kann es notwendig werden, die Dosis von < RENITEC > zu reduzieren und/oder das Diuretikum und/oder < RENITEC > 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

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

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

Bei manchen Hypertonikern ohne vorbestehende Nierenerkrankung kann es unter der Kombination von Enalapril mit einem Diuretikum zum Anstieg von Serum-Harnstoff und –Kreatinin kommen. Eine Dosisreduktion von Enalapril und/oder ein Absetzen des Diuretikums können erforderlich sein. In diesen Fällen ist an eine möglicherweise zugrundeliegende Nierenarterienstenose zu denken (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Renale 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 < RENITEC > von Patienten mit frischer Nierentransplantation bestehen keine Erfahrungen. Daher wird die Behandlung mit < RENITEC > für diese Patienten nicht empfohlen.

#### Leberversagen

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

#### Neutropenie/Agranulozytose

Unter ACE-Hemmer-Therapie wurden Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne besondere Risikofaktoren tritt selten eine Neutropenie auf. Enalapril soll bei Patienten mit Kollagenosen mit Gefäßbeteiligung, unter Therapie mit Immunsuppressiva, Allopurinol, Procainamid oder bei Vorliegen mehrerer dieser Risikofaktoren mit äußerster Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei vorstehender Einschränkung der Nierenfunktion. Bei manchen dieser Patienten traten schwere Infektionen auf, die

in einigen Fällen auch nicht auf intensive Antibiotika-Therapie ansprechen. Wenn Enalapril bei solchen Patienten angewendet wird, ist eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl angeraten und die Patienten sollten angewiesen werden, ihrem Arzt alle Anzeichen einer Infektion zu berichten.

#### Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem

Angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden unter ACE-Hemmern einschließlich < RENITEC > berichtet. Sie können zu jedem Zeitpunkt während 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. 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.

Angioneurotische Ödeme 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 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 Angioödemem unter ACE-Hemmern berichtet.

Patienten mit anamnestisch bekanntem, nicht durch einen ACE-Hemmer ausgelöstem Angioödem können besonders gefährdet sein, ein Angioödem zu entwickeln, wenn sie einen ACE-Hemmer erhalten (siehe auch 4.3 Gegenanzeigen).

#### 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.

#### Diabetiker

Bei diabetischen Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollten im ersten Monat einer ACE-Hemmer-Therapie engmaschige Blutzuckerkontrollen erfolgen (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Antidiabetika).

#### 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

Ein Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration wurde bei manchen Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie einschließlich Enalapril beobachtet. Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie sind: Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, gleichzeitige Therapie mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten oder kaliumhaltiger Salzsubstitution sowie gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Werte führen können (z. B. Heparin). Ist die gleichzeitige Anwendung mit einer der o.g. Substanzen angezeigt, wird eine regelmäßige Überwachung der Serum-Kalium-Werte empfohlen.

#### Lithium

Die Kombination von Lithium und Enalapril wird im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

#### Laktose

< RENITEC > enthält weniger als 200 mg Laktose pro Tablette.

#### Anwendung bei pädiatrischen Patienten

Zur Anwendung von < RENITEC > bei Kindern über 6 Jahren mit Hypertonie liegen begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vor. Zu den anderen Indikationen gibt es keine Daten. Begrenzte Daten zur Pharmakokinetik liegen für Kinder ab 2 Monaten vor (siehe auch 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften, und 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften). < RENITEC > wird für Kinder ausschließlich für die Indikation Hypertonie empfohlen.

< RENITEC > wird nicht für Neugeborene und für pädiatrische Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m<sup>3</sup> empfohlen, da keine Daten dazu vorliegen (siehe 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

#### Schwangerschaft und Stillzeit

Enalapril sollte nicht im 1. Trimenon der Schwangerschaft angewendet werden. Im 2. und 3. Trimenon der Schwangerschaft ist < RENITEC > kontraindiziert (siehe 4.3 Gegenanzeigen). Wird eine Schwangerschaft festgestellt, sollte die Therapie mit Enalapril baldmöglichst abgesetzt werden (siehe 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit).

Während der Stillzeit wird die Anwendung von Enalapril nicht empfohlen.

#### 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.

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

#### Kaliumsparende Diuretika oder Kaliumpräparate

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

#### Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

Eine vorangegangene hoch dosierte Diuretika-Therapie kann zu Volumenmangel und damit zum Risiko einer Hypotonie bei Therapiebeginn mit Enalapril führen (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). 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 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 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

#### Trizyklische Antidepressiva/Neuroleptika/Anästhetika/Narkotika

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

#### Nicht steroidale Antiphlogistika (NSAIDs)

Die Dauertherapie mit NSAIDs kann die antihypertensive Wirkung eines ACE-Hemmers abschwächen.

NSAIDs 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.

#### 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.

#### 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 Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Enalapril sollte im 1. Trimenon der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wird eine Schwangerschaft geplant oder bestätigt, sollte die Umstellung auf eine alternative Therapie zum frühest möglichen Zeitpunkt eingeleitet werden. Zur Anwendung von ACE-Hemmern während der Schwangerschaft wurden keine kontrollierten klinischen Studien am Menschen durchgeführt. In einer begrenzten Fallzahl von Expositionen im 1. Trimenon kam es jedoch nicht zur Manifestation von Missbildungen entsprechend den unten beschriebenen toxischen Wirkungen beim Feten.



Enalapril ist während des 2. und 3. Trimenons der Schwangerschaft kontraindiziert.

Eine längerdauernde Enalapril-Exposition im 2. und 3. Trimenon hat toxische Effekte beim menschlichen Feten (Verschlechterung der Nierenfunktion, Oligohydramnion, verlangsamte Ossifikation der Schädelknochen) und beim Neugeborenen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) (siehe auch 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Sollte es im Verlauf des 2. oder 3. Trimenon zu einer Enalapril-Exposition gekommen sein, sind Ultraschalluntersuchungen zur Kontrolle der Nierenfunktion und des Schädels angeraten.

Kinder, deren Mütter < RENITEC > eingenommen haben, sollten engmaschig hinsichtlich einer Hypotonie, Oligurie und Hyperkaliämie überwacht werden. Enalapril ist plazentagängig. Es konnte jedoch mittels Peritonealdialyse aus dem Kreislauf des Neugeborenen erfolgreich in klinisch relevanten Mengen entfernt werden. Theoretisch könnte die Entfernung auch mittels Austauschtransfusion erfolgen.

#### Stillzeit

Enalapril und Enalaprilat gehen in die Muttermilch über; die Wirkungen auf den Säugling sind noch nicht untersucht worden. Daher wird die Anwendung von Enalapril nicht für stillende Mütter empfohlen.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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 unter Enalapril berichtet:

##### Störungen des Blut- und Lymphsystems:

Gelegentlich: Anämie (einschließlich aplastische und hämolytische Anämie).

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

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Gelegentlich: Hypoglykämie (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Diabetiker)

##### Störungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen, Depressionen

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

Selten: verändertes Träumen, Schlafstörungen

##### Augenleiden:

Sehr häufig: Verschwommensehen.

##### Funktionsstörungen des Herzens und der Gefäße:

Sehr häufig: Schwindel

Häufig: Hypotonie (einschließlich orthostatische Hypotonie), Synkope, Myokardinfarkt oder zerebraler Insult, vermutlich infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei hochgefährdeten Patienten (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), Schmerzen im Brustkorb, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie

Gelegentlich: orthostatische Hypotonie, Palpitationen

Selten: Raynaud-Phänomen

#### Respiratorische, thorakale und mediastinale Funktionsstörungen:

Sehr häufig: Husten

Häufig: Dyspnoe

Gelegentlich: Rhinorrhö, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma

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

#### Gastrointestinale Beschwerden:

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Diarrhö, Bauchschmerzen, Geschmacksveränderungen

Gelegentlich: Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Appetitlosigkeit, Magenreizung, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus

Selten: Stomatitis/aphthöse Ulzerationen, Glossitis

#### Funktionsstörungen der Leber und der Galle:

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

#### Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Ausschlag, Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem: angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden berichtet (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

Gelegentlich: Diaphoresis, Pruritus, Urtikaria, Alopezie

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

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.

#### Funktionsstörungen der Nieren und der ableitenden Harnwege:

Gelegentlich: Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen, Proteinurie

Selten: Oligurie

#### Funktionsstörungen der Fortpflanzungsorgane und der Brust:

Gelegentlich: Impotenz

Selten: Gynäkomastie

#### Allgemeine Störungen und Störungen an der Applikationsstelle:

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

## **4.9 Überdosierung**

Es liegen nur begrenzte Daten zu Überdosierungen beim Menschen vor. Als auffälligste Merkmale einer Überdosierung wurden bisher schwere Hypotonie (Eintritt etwa 6 Stunden nach Tabletteneinnahme) mit gleichzeitiger Blockade des Renin-Angiotensin-Systems und Stupor berichtet. Als weitere Symptome im Zusammenhang mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern können Kreislaufversagen, Elektrolytverluste, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angstgefühl und Husten auftreten.

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

Zur Behandlung einer Überdosierung wird die intravenöse Infusion von Kochsalzlösung empfohlen. Im Falle eines Blutdruckabfalls soll der Patient in Schocklagerung gebracht werden. Falls verfügbar, kann auch eine Therapie mit einer Angiotensin II-Infusion und/oder einer intravenösen Katecholamininfusion in Erwägung gezogen werden. Wurden die Tabletten erst kurz zuvor eingenommen, sollten Maßnahmen zur Elimination von Enalaprilmaleat getroffen werden (z. B. Erbrechen, Magenspülung, Anwendung von Adsorbentien oder Natriumsulfat). Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Hämodialyse-Patienten). Bei therapierefraktärer Bradykardie ist ein Schrittmacher indiziert. Die Vitalparameter, Elektrolyt- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum sind ständig zu überwachen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, ATC-Code: C09A A02

< 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, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II katalysiert. Nach Resorption wird Enalaprilmaleat zu Enalaprilat hydrolysiert, welches ACE hemmt. Die ACE-Hemmung bewirkt eine Abnahme von Angiotensin II im Plasma. Dies führt zu einer erhöhten Plasminogenaktivität (infolge des Wegfalls der negativen Rückkopplung auf die Reninsekretion) und einer Abnahme der Aldosteronsekretion.

ACE ist mit Kininase II identisch. Daher ist es möglich, dass < 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.

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.

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

Bei Patienten mit essenzieller Hypertonie zeigten hämodynamische Studien, dass die Blutdrucksenkung mit einer Abnahme des peripheren arteriellen Widerstandes und einer Zunahme des Herzminutenvolumens einherging, die Herzfrequenz aber kaum verändert war. Nach Einnahme von < 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 bei Patienten mit Nierenerkrankung mit und ohne Diabetes wurde nach Einnahme von Enalapril eine Abnahme der Albuminurie sowie der Urinausscheidung von IgG und Gesamtprotein beobachtet.

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

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz unter Therapie mit Digitalis und Diuretika führte die Behandlung mit < RENITEC > (oral oder i. v.) zu einer Abnahme des peripheren Widerstandes und des Blutdruckes. Das Herzminutenvolumen nahm zu; die Herzfrequenz, die bei Herzinsuffizienzpatienten normalerweise erhöht ist, dagegen nahm ab. Der Lungenkapillardruck war ebenfalls reduziert. Die körperliche Belastbarkeit und der Grad der Herzinsuffizienz (nach den Kriterien der New York Heart Association) wurden ebenfalls verbessert. Diese Wirkungen blieben bei Langzeittherapie erhalten.

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

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie (SOLVD Präventionsstudie) wurde eine Population mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF < 35 %) untersucht. 4.228 Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Plazebo (n=2.117) oder Enalapril (n=2.111). In der Plazebo-Gruppe kam es zu 818 Fällen von Herzinsuffizienz bzw. Todesfällen (38,6 %), in der Enalapril-Gruppe dagegen in 630 Fällen (29,8 %) (Risikoreduktion: 29 %; 95 % CI; 21-36 %; p<0,001). 518 Patienten der Plazebo-Gruppe (24,5 %) und 434 der Enalapril-Gruppe (20,6 %) starben an einer neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Herzinsuffizienz oder wurden deshalb ins Krankenhaus eingewiesen (Risikoreduktion: 20 %; 95 % CI; 9-30 %; p<0,001).

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebo-kontrollierten Studie (SOLVD Behandlungsstudie) wurde eine Population mit symptomatischer Herzinsuffizienz aufgrund systolischer Dysfunktion (EF< 35 %) untersucht. 2.569 Patienten, deren symptomatische Herzinsuffizienz konventionell behandelt wurde, wurden in eine Plazebo-Gruppe (n=1.284) oder eine Enalapril-Gruppe (n=1.285) randomisiert. In der Plazebo-Gruppe kam es zu 510 Todesfällen (39,7 %), im Vergleich dazu in der Enalapril-Gruppe zu 452 Todesfällen (35,2 %) (Risikoreduktion: 16 %; 95 % CI; 5-26 %; p=0,0036). In der Plazebogruppe kam es zu 461 Todesfällen kardiovaskulärer Ursache im Vergleich zu 399 Fällen in der Enalapril-Gruppe (Risikoreduktion: 18 %; 95 % CI; 6-28 %; p<0,002); dies ist vor allem auf eine Abnahme der Todesfälle aufgrund fortschreitender Herzinsuffizienz zurückzuführen (251 in der Plazebo-Gruppe vs. 209 in der Enalapril-Gruppe, Risikoreduktion 22 %, 95 % CI, 6-35 %). Weniger Patienten starben aufgrund einer Verschlechterung ihrer Herzinsuffizienz oder wurden deshalb ins Krankenhaus eingewiesen (736 in der Plazebo-Gruppe und 613 in der Enalapril-Gruppe; Risikoreduktion 26 %; 95 % CI 18-34 %; p<0,0001). Insgesamt senkte < 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).

Bei pädiatrischen Patienten über 6 Jahren mit Hypertonie liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Enalapril vor. In einer klinischen Studie mit 110 hypertonen pädiatrischen Patienten im Alter von 6- 16 Jahren erhielten Patienten mit einem Gewicht  $\geq$  20 kg und einer glomerulären Filtrationsrate > 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> und Patienten mit einem Gewicht < 50 kg entweder 0,625 mg, 2,5 mg oder 20 mg Enalapril pro Tag; Patienten mit einem Gewicht  $\geq$  50 kg erhielten entweder 1,25 mg, 5 mg oder 40 mg Enalapril pro Tag. Die 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 – entsprechend durchschnittlich 0,02 mg/kg/Tag

– keine gleichmäßige blutdrucksenkende Wirksamkeit zu haben. Die Maximaldosis, die untersucht wurde, war 0,58 mg/kg/Tag (bis zu 40 mg). Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern unterschied sich nicht von dem bei Erwachsenen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 Enalapriltablette. Die effektive Akkumulationshalbwertszeit von Enalaprilat nach oralen Mehrfachgaben beträgt 11 Stunden. Bei Probanden mit normaler Nierenfunktion wurden die Steady-State-Serum-Konzentrationen von Enalaprilat ca. 4 Tage nach Therapiebeginn erreicht.

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

Außer der Konversion zu Enalaprilat liegen keine weiteren Hinweise für einen signifikanten Metabolismus von Enalapril vor.

Die Ausscheidung von Enalaprilat erfolgt überwiegend renal. Die Hauptbestandteile im Urin sind Enalaprilat, das ca. 40 % der Dosis ausmacht, und unverändertes Enalapril (ca. 20 %).

### Nierenfunktionseinschränkung

Die Enalapril- und Enalaprilatexposition sind bei Patienten mit Niereninsuffizienz erhöht. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 40-60 ml/min) war die Steady-State-AUC von Enalaprilat nach der Anwendung von 5 mg/Tag ca. doppelt so groß wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $\leq$  30 ml/min), war die AUC ca. achtmal größer. Die effektive Halbwertszeit von Enalaprilat nach Mehrfachdosen ist bei Niereninsuffizienz in diesem Stadium verlängert, das Erreichen des Steady-State ist verzögert (siehe 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung). Enalaprilat kann mittels Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden. Enalaprilat ist mit einer Rate von 62 ml/min dialysierbar.

### Kinder und Jugendliche

Eine pharmakokinetische Studie mit verschiedenen Dosierungen wurde bei 40 hypertonen Mädchen und Jungen im Alter von 2 Monaten bis zu 16 Jahren durchgeführt, die oral 0,07 – 0,14 mg/kg Enalaprilmaleat/Tag erhielten. Insgesamt ergab diese Studie bezüglich der Pharmakokinetik von Enalaprilat keine größeren Unterschiede zwischen Kindern und den bekannten Daten von Erwachsenen. Die Daten weisen auf eine Vergrößerung der AUC (bei Normierung auf Dosen pro Körpergewicht) mit zunehmendem Alter hin; diese Vergrößerung der AUC ist jedoch nicht zu beobachten, wenn die Daten auf die Körperoberfläche normiert werden. Im Steady-State betrug die mittlere effektive Akkumulationshalbwertszeit von Enalaprilat 14 Stunden.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den präklinischen Daten (übliche Untersuchungen zur pharmakologischen Verträglichkeit, zur Toxizität bei wiederholt verabreichten Dosen, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial) ergaben sich keine Hinweise auf eine besondere Gefährdung für den Menschen. Entsprechend den Studien zur Reproduktionstoxizität hat Enalapril keine Wirkungen auf Fruchtbarkeit und Fortpflanzung bei Ratten und wirkt nicht teratogen. In einer Studie, in der weibliche Ratten Enalapril vor der Paarung und während der Gestationszeit erhielten, kam es während der Säugeperiode zu einer

erhöhten Todesrate bei den Jungtieren. Es wurde nachgewiesen, dass die Substanz plazentagängig ist und in die Muttermilch übergeht. Die Klasse der ACE-Hemmer wirkt nachweislich fetotoxisch (Schädigung und/oder Tod des Feten), wenn sie im 2. oder 3. Trimenon gegeben werden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Hilfsstoffe**

[Lokale Angaben]

### **6.2 Inkompatibilitäten**

[Lokale Angaben]

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

[Lokale Angaben]

### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

[Lokale Angaben]

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

[Lokale Angaben]

### **6.6 Hinweise für die Handhabung**

[Lokale Angaben]

## **7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

[Siehe Anhang I - lokale Angaben]

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

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

## **10. STAND DER INFORMATION**