

Datum: 15.11.2013
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-130802-27156-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Enalapril– hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: SE/H/PSUR/0037/001), kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Enalapril - hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

Fachinformation

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Enalapril, einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einem anderen ACE-Hemmer.
- Anamnestisch bekanntes, durch vorhergehende Therapie mit einem ACE-Hemmer ausgelöstes Angioödem.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie

Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie werden selten symptomatische Hypotonien beobachtet. Bei hypertonen Patienten kommt es unter Therapie mit <Produkt> eher zu einer symptomatischen

Hypotonie, 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 einhergehende Niereninsuffizienz - wurden ebenfalls symptomatische Hypotonien beobachtet.

Insbesondere Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz, die als Ausdruck des Schweregrades ihrer Erkrankung eine Therapie mit hoch dosierten Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder Nierenfunktionseinschränkungen aufweisen, können davon betroffen sein. Bei diesen Patienten ist die Behandlung unter ärztlicher Überwachung einzuleiten und im weiteren Verlauf immer dann engmaschig zu überwachen, wenn die Dosis von <Produkt> 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 und - falls erforderlich - eine intravenöse Kochsalzinfusion verabreicht werden. 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 <Produkt> noch weiter absinken. Diese zu erwartende Wirkung ist normalerweise kein Grund, das Arzneimittel abzusetzen. Wird der Blutdruckabfall symptomatisch, kann es notwendig werden, die Dosis von <Produkt> zu reduzieren und/oder das Diuretikum und/oder <Produkt> 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 Kreislaufchock und hämodynamisch deutlicher Ausflussbehinderung sollte ihre Anwendung vermieden werden.

Nierenfunktionsstörungen

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

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

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

Renovaskuläre Hypertonie

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

Überwachung mit niedrigen Dosen, vorsichtiger Titration und unter Kontrolle der Nierenfunktion einzuleiten.

Nierentransplantation

Hinsichtlich der Behandlung mit <Produkt> von Patienten mit frischer Nierentransplantation bestehen keine Erfahrungen. Daher wird die Behandlung mit <Produkt> 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 wurde über Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne andere 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 vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Bei manchen dieser Patienten traten schwere Infektionen auf, die in einigen Fällen auch nicht auf intensive Antibiotika-Therapie ansprachen. Wenn Enalapril bei solchen Patienten angewendet wird, ist eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl angeraten und die Patienten sollten angewiesen werden, ihrem Arzt alle Anzeichen einer Infektion zu berichten.

Überempfindlichkeit/Angioödem

Angioödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden unter ACE-Hemmern einschließlich <Produkt> berichtet. Sie können zu jedem Zeitpunkt während der Therapie auftreten. In solchen Fällen ist <Produkt> 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 könnte.

Sehr selten wurde über Todesfälle als Folge von Angioödemem berichtet, die mit Kehlkopf- und Zungenödem assoziiert waren. Bei Patienten mit Beteiligung der Zunge, Glottis oder Larynx, insbesondere solche mit Operationen an den Atemwegen in der Anamnese, ist es wahrscheinlich, dass eine Atemwegsobstruktion auftritt. Sobald Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind und eine Atemwegsobstruktion droht, ist unverzüglich eine geeignete Therapie einzuleiten (z. B. subkutane Gabe 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 Abschnitt 4.3).

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

Diabetischen Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden und eine ACE-Hemmer-Behandlung beginnen, müssen darüber aufgeklärt werden, genau auf mögliche Anzeichen einer Hypoglykämie zu achten, insbesondere während des ersten Monats der gemeinsamen Anwendung (siehe Abschnitt 4.5).

Husten

Im Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Typischerweise besteht kein Auswurf, der Husten ist hartnäckig und klingt nach Absetzen der Therapie ab. Ein durch ACE-Hemmer induzierter Husten sollte 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,
 - Verschlechterung der Nierenfunktion,
 - Alter (> 70 Jahre),
- Diabetes mellitus,
 - inkurrente Ereignisse wie Dehydratation,
 - akute kardiale Dekompensation,

- metabolische Azidose sowie
- gleichzeitige Therapie mit kaliumsparenden Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparaten oder kaliumhaltiger Salzsubstitution
- sowie gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg der Serum- Kalium-Werte führen können (z. B. Heparin).

Die Gabe von Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzen kann, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einer signifikanten Erhöhung von Serum-Kalium führen.

Hyperkaliämie kann zu schwerwiegenden, manchmal letalen Arrhythmien führen. Ist die gleichzeitige Gabe von Enalapril mit einer der oben genannten Substanzen erforderlich, muss deren Anwendung mit besonderer Vorsicht und unter regelmäßiger Überwachung der Serum-Kalium-Werte erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Lithium

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

<Lactose

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

Anwendung bei Kindern

Zur Anwendung von <Produkt> 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 Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2).

<Produkt> wird für Kinder ausschließlich für die Indikation Hypertonie empfohlen.

<Produkt> wird nicht für Neugeborene und für Kinder mit einer glomerulären Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m² empfohlen, da keine Daten dazu vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Schwangerschaft und Stillzeit

Die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt.

Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.6).

Während der Stillzeit wird die Anwendung von Enalapril nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.6 und 5.2).

Ethnische Unterschiede

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Kaliumsparende Diuretika oder Kaliumpräparate

ACE-Hemmer mildern den Kaliumverlust durch Diuretika. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serum-Kaliums führen.

Wenn die gleichzeitige Anwendung aufgrund einer nachgewiesenen Hypokaliämie angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht und unter häufiger Überprüfung des Serum-Kaliums erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

Eine vorangegangene hoch dosierte Diuretika-Therapie kann zu Volumenmangel und damit zum Risiko einer Hypotonie bei Therapiebeginn mit Enalapril führen (siehe Abschnitt 4.4). Die hypotensive Wirkung kann durch Absetzen des Diuretikums, einem Ausgleich des Volumenmangels bzw. Gabe von Salz oder durch die Einleitung der Therapie mit Enalapril in niedriger Dosierung vermindert werden.

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

Trizyklische Antidepressiva / Neuroleptika / Anästhetika / Narkotika

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

Nicht-steroidale antiinflammatorische Arzneimittel (NSAIDs)

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

Bei kombinierter Einnahme von Enalapril mit NSAIDs sollte auf eine adäquate Hydrierung der Patienten geachtet werden, und die Nierenfunktion sollte direkt nach Beginn der Therapie sowie anschließend in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

NSAIDs (einschließlich COX-2 Hemmer) und ACE-Hemmer haben eine additive Wirkung auf die Erhöhung von Serum-Kalium und können so zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Wirkungen sind gewöhnlich reversibel. Selten kann es auch zu akutem Nierenversagen kommen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion z.B. bei älteren Patienten oder Patienten mit Volumenmangel einschließlich jener unter einer Therapie mit einem Diuretikum.

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 haben.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von ACE-Hemmern ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimester ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt.

Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer während des zweiten und dritten Trimesters foetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen wie Nierenversagen, Hypotonie oder Hyperkaliämie auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte eine Exposition mit einem ACE-Hemmer im zweiten oder dritten Trimester stattgefunden haben, werden Ultraschallkontrollen des Schädels und der Nierenfunktion empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Limitierte pharmakokinetische Daten zeigen eine sehr geringe Konzentration in der Muttermilch (siehe auch Abschnitt 5.2). <Obwohl diese Konzentrationen klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von <Produkt>, aufgrund des hypothetischen Risikos kardiovaskulärer und renaler Auswirkungen bzw. aufgrund unzureichender klinischer Erfahrung, bei stillenden Müttern von

früh- und neugeborenen Kindern nicht empfohlen.

Im Falle älterer Säuglinge: die Behandlung von <Produkt> kann bei einer stillenden Mutter in Betracht gezogen werden, wenn die Behandlung unumgänglich für die Mutter ist und das Kind auf jegliche Nebenwirkungen überwacht wird.> ²

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

<Produkt> hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen ist zu beachten, dass gelegentlich Schwindel oder Schwächegefühl auftreten kann. Dies gilt in verstärktem Maße zu Behandlungsbeginn, nach einer Dosiserhöhung sowie im Zusammenwirken mit Alkohol und hängt von der Empfindlichkeit des einzelnen Patienten ab.

4.8 Nebenwirkungen

Über folgende Nebenwirkungen wurde unter Enalapril berichtet:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (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, Knochenmarksdepression, Panzytopenie, Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankungen.

Endokrine Erkrankungen:

Nicht bekannt: Syndrom der inadäquaten antidiuretischen Hormon Sekretion (SIADH).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Gelegentlich: Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Kopfschmerzen, Depressionen.

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

Selten: abnorme Träume, Schlafstörungen.

Augenerkrankungen:

Sehr häufig: verschwommenes Sehen.

Herz- und Gefäßerkrankungen:

Sehr häufig: Schwindel.

Häufig: Hypotonie, Synkope, Brustschmerz, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie.

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

Selten: Raynaud-Syndrom.

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



aktiven Vergleichspräparat.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des 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 hepatischer Nekrose, Cholestase (einschließlich Ikterus).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Ausschlag, Überempfindlichkeit/Angioödem: über Angioödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Gelegentlich: Diaphoresis, Pruritus, Urtikaria, Alopezie.

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

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen, Proteinurie.

Selten: Oligurie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich: Impotenz.

Selten: Gynäkomastie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Asthenie.



Häufig: Müdigkeit.
Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Flush, Tinnitus, Unwohlsein, Fieber.

Untersuchungen:

Häufig: Hyperkaliämie, Anstieg von Serum-Kreatinin.
Gelegentlich: Anstieg von Serum-Harnstoff, Hyponatriämie.
Selten: Anstieg der Leberenzyme, Anstieg von Serum-Bilirubin.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte Daten zu Überdosierungen beim Menschen vor. Die auffälligsten Merkmale einer Überdosierung waren schwere Hypotonie (Eintritt etwa 6 Stunden nach Tabletteneinnahme) mit gleichzeitiger Blockade des Renin-Angiotensin-Systems und Stupor. 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-fach höhere Serumkonzentrationen von Enalaprilat als unter therapeutischen Dosen festgestellt.

Zur Behandlung einer Überdosierung wird die intravenöse Infusion einer 0,9%igen Kochsalzlösung empfohlen. Im Falle eines Blutdruckabfalls soll der Patient in Schocklagerung gebracht werden. Falls verfügbar, kann auch eine Therapie mit einer Angiotensin II-Infusion und/oder einer intravenösen Katecholamin-Infusion 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 systemischen Kreislauf 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.

- ¹ Nur anführen wenn zutreffend.
- ² Nur anführen wenn keine Kontraindikation für Stillzeit besteht.

Oben angeführte Textabschnitte stellen eine Mindestanforderung dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.