ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL,
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

XANEF 5 mg Tabletten
XANEF 10 mg Tabletten
XANEF 20 mg Tabletten

Wirkstoff: Enalaprilmaleat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

XANEF 5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 5 mg Enalaprilmaleat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 198 mg Lactose-Monohydrat.

XANEF 10 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 10 mg Enalaprilmaleat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 164 mg Lactose-Monohydrat.

XANEF 20 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 20 mg Enalaprilmaleat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 154 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten.

XANEF 5 mg Tabletten: weiße, abgerundete, dreiecksförmige Tablette mit einer Kerbe* auf der einen Seite und der Aufschrift “MSD 712” auf der anderen Seite.
XANEF 10 mg Tabletten: rostrote, abgerundete, dreiecksförmige Tablette mit einer Kerbe* auf der einen Seite und der Aufschrift “MSD 713” auf der anderen Seite.
XANEF 20 mg Tabletten: pfirsichfarbene, abgerundete, dreiecksförmige Tablette mit einer Kerbe* auf der einen Seite und der Aufschrift “MSD 714” auf der anderen Seite.

* Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der Hypertonie

- Behandlung der symptomatischen Herzinsuffizienz

- Prävention der symptomatischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF] ≤ 35 %)

(Siehe Abschnitt 5.1)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Resorption von XANEF[1] wird durch die Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Die Dosis sollte individuell dem Zustand des Patienten (siehe Abschnitt 4.4) und der Wirkung auf den Blutdruck angepasst werden.

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

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

Eine vorausgegangene Therapie mit hoch dosierten Diuretika kann zu Volumenmangel führen, 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 XANEF 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
XANEF 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 2,5 mg Enalapril. Die Therapie ist unter engmaschiger ärztlicher Überwachung einzuleiten, um die anfängliche Wirkung auf den Blutdruck zu ermitteln. Kommt es nach Einleitung einer Therapie mit Enalapril bei Herzinsuffizienz nicht zu einer symptomatischen Hypotonie oder ist diese behoben, sollte die Dosis schrittweise auf die übliche Erhaltungsdosis von 20 mg Enalapril 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 Enalapril pro Tag wird auf zwei Gaben verteilt.

Tabelle 1: Empfohlene Dosistitration von Enalapril bei Patienten mit Herzinsuffizienz/asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion

Woche	**Dosis mg/Tag**
Woche 1	**Tage 1- 3:** 2,5 mg/Tag* als Einzeldosis **Tage 4- 7:** 5 mg/Tag auf 2 Gaben verteilt

[1] Alle für XANEF°gemachten Angaben gelten für XANEF°5 mg Tabletten, XANEF°10 mg Tabletten, XANEF°20 mg Tabletten.

Woche 2	10 mg/Tag als Einzeldosis oder auf 2 Gaben verteilt
Wochen 3 und 4	20 mg/Tag als Einzeldosis oder auf 2 Gaben verteilt

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

Vor und nach Beginn der Therapie mit XANEF sollten Blutdruck und Nierenfunktion engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4), da über Hypotonie und (seltener) nachfolgendes Nierenversagen berichtet wurde. Bei Patienten, die mit Diuretika behandelt werden, sollte – falls möglich - deren Dosis vor Beginn der Behandlung mit XANEF verringert werden. Eine hypotone Reaktion bei Therapiebeginn mit XANEF bedeutet nicht, dass auch während der Dauerbehandlung mit XANEF 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.

Tabelle 2: Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

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

Anwendung bei älteren Patienten
Die Dosis sollte sich nach der Nierenfunktion des Patienten richten (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
Bei Patienten, die Tabletten schlucken können, sollte die Dosis individuell dem Zustand des Patienten und der Blutdrucksenkung angepasst werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2,5 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis < 50 kg und 5 mg für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 50 kg. XANEF wird einmal täglich angewendet. Die Dosierung sollte gemäß den Erfordernissen des Patienten angepasst werden, wobei ein Maximum von 20 mg/Tag für Patienten mit einem Körpergewicht von 20 bis < 50 kg und von 40 mg/Tag für Patienten ≥ 50 kg nicht überschritten werden sollte (siehe Abschnitt 4.4).

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einem anderen ACE-Hemmer
- anamnestisch bekanntes, durch vorhergehende Therapie mit einem ACE-Hemmer ausgelöstes angioneurotisches Ödem
- hereditäres oder idiopathisches Angioödem
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Die gleichzeitige Anwendung von XANEF mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit XANEF 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 XANEF eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z. B. aufgrund einer Diuretika-Therapie, salzarmer Diät, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz – mit oder ohne einhergehender Niereninsuffizienz – wurden symptomatische Hypotonien beobachtet. Insbesondere Patienten mit 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 XANEF 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 XANEF 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 XANEF zu reduzieren und/oder das Diuretikum und/oder XANEF abzusetzen.

Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie
ACE-Hemmer sollten wie alle Vasodilatatoren bei Patienten mit einer linksventrikulären Klappenobstruktion und Ausflussbehinderung mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Bei kardiogenem Schock 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 zugrunde liegenden 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 zugrunde liegende Nierenarterienstenose zu denken (siehe Abschnitt 4.4 unter 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 XANEF von Patienten mit frischer Nierentransplantation bestehen keine Erfahrungen. Daher wird die Behandlung mit XANEF 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. 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/angioneurotisches Ödem
Angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden unter ACE-Hemmern einschließlich XANEF berichtet. Sie können zu jedem Zeitpunkt während der Therapie auftreten. In solchen Fällen ist XANEF sofort abzusetzen. Der Patient ist sorgfältig zu überwachen, um eine vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung aus der Klinik sicherzustellen. Auch in jenen Fällen, in denen die Schwellung auf die Zunge begrenzt ist, ohne Atembeschwerden zu verursachen, sollten die Patienten gegebenenfalls länger beobachtet werden, da eine Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden unzureichend sein kann.

Sehr selten verliefen Angioödeme mit Beteiligung des Kehlkopfes oder der Zunge letal. Bei Patienten, bei denen Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, besteht das Risiko einer Atemwegsobstruktion, insbesondere bei jenen Patienten mit einem operativen Eingriff an den Atemwegen in der Krankengeschichte. Sobald Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, so dass 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 Angioödemen unter ACE-Hemmern berichtet.

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

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 XANEF begonnen werden. Eine Behandlung mit XANEF 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
Diabetische Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollten bei Beginn einer ACE-Hemmer-Therapie angewiesen werden, auf Hypoglykämien zu achten, insbesondere im ersten Monat der kombinierten Therapie (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
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, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (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.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
Zur Anwendung von XANEF bei Kindern über 6 Jahre 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). XANEF wird für Kinder ausschließlich für die Indikation Hypertonie empfohlen.

XANEF wird nicht für Neugeborene und für pädiatrische Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m^2 empfohlen, da keine Daten dazu vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Schwangerschaft
Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern ist zwingend erforderlich. 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.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 Abschnitte 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).

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

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate oder andere Arzneimittel, die das Serum-Kalium erhöhen können
Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit XANEF 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 XANEF 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 XANEF mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

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

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

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)
Eine vorangegangene 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 Vasodilatatoren kann den Blutdruck weiter senken.

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

wird deshalb nicht empfohlen; sollte diese Kombination aber erforderlich sein, sind die Serum-Lithium-Konzentrationen sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2(Cox-2)-Hemmer
Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2(Cox-2)-Hemmer können die Wirkungen von Diuretika und anderen Antihypertensiva abschwächen. Daher kann die antihypertensive Wirkung von Angiotensin-II-Antagonisten oder ACE-Hemmern durch NSAR einschließlich selektive Cox-2-Hemmer abgeschwächt werden.

Die gemeinsame Anwendung von NSAR (einschließlich COX-2-Hemmer) und Angiotensin-II-Antagonisten oder ACE-Hemmern übt einen additiven Effekt auf einen Anstieg des Serum-Kaliums aus und kann 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 Patienten mit Volumenmangel, einschließlich der Patienten unter Diuretikatherapie). Daher ist diese Kombination bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht anzuwenden. 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 Gesichtsrötung (Flush), Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden selten bei Patienten berichtet, die unter einer Therapie mit Goldinjektionslösungen (Natriumaurothiomalat) gleichzeitig ACE-Hemmer einschließlich Enalapril erhielten.

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 zur kardiovaskulären Prophylaxe geeigneten Dosierungen), Thrombolytika und Betablockern angewendet werden.

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

ACE-Hemmer:

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden.

Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

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) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Bei Müttern kam es zu Oligohydramnion, vermutlich als Manifestation der verminderten fetalen Nierenfunktion, und dies 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 Nierenfunktion 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).

Stillzeit

Einige wenige pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen von XANEF in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von XANEF 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 XANEF 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 während klinischer Studien und nach Markteinführung von Enalapril berichtet:

Tabelle 3: Nebenwirkungen von XANEF

Systemorgan-klasse	**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 (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie (einschließlich aplastische und hämolytische Anämie)	Neutropenie, Abnahmen von Hämoglobin und Hämatokrit, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarksdepression, Panzytopenie, Lymphknotenschwellung, Autoimmunkrankheiten		
Endokrine Erkrankungen						Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4)			
Psychiatrische Erkrankungen		Depression	Verwirrtheitszustände, Nervosität, Schlaflosigkeit	veränderte s Träumen, Schlafstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Kopfschmerzen, Synkope, Geschmacksänderung	Schläfrigkeit, Parästhesien, Vertigo			
Augenerkrankungen	verschwommenes Sehen					
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus			

Herzerkrankungen		Schmerzen im Brustkorb, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie	Palpitationen, Myokardinfarkt oder zerebraler Insult*, vermutlich infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)			
Gefäßerkrankungen		Hypotonie (einschließlich orthostatische Hypotonie),	Flush, orthostatische Hypotonie	Raynaud-Syndrom		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Dyspnoe	Rhinorrhö, Halsschmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/ Asthma	pulmonale Infiltrate, Rhinitis, allergische Alveolitis/ eosinophile Pneumonie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit	Diarrhö, Bauchschmerzen	Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Appetitlosigkeit, Magenreizung, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus	Stomatitis/ aphthöse Ulzerationen, Glossitis	intestinales Angioödem	
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberversagen, Hepatitis – hepatozellulär oder cholestatisch, einschließlich hepatische Nekrose, Cholestase (einschließlich Ikterus)		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Überempfindlichkeit/ angioneurotisches Ödem: angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht,	Diaphorese, Pruritus, Urtikaria, Alopezie	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Pemphigus,		Ein Symptomenkomplex wurde berichtet, der mit einigen oder allen der folgenden Nebenwirkungen einhergehen kann:

		Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden berichtet (siehe Abschnitt 4. 4*)*		Erythroderma		Fieber, Serositis, Vaskulitis, Myalgien/Myositis, Arthralgien/ Arthritis, positive ANA-Titer, erhöhte BSG, Eosinophilie und Leukozytose. Ausschlag, Photosensibilität oder andere dermatologische Manifestationen können auftreten.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelkrämpfe			
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege			Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen, Proteinurie	Oligurie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Impotenz	Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Müdigkeit	allgemeines Unwohlsein, Fieber			
Untersuchungen		Hyperkaliämie, Anstieg von Serum-Kreatinin	Anstieg von Blutharnstoff, Hyponatriämie	Anstieg der Leberenzyme, Anstieg des Serum-Bilirubin		

* Die Inzidenzen entsprachen in klinischen Studien denen der Kontrollgruppen unter Plazebo 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 über Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

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. 200fach höhere Serum-Konzentrationen 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 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

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

XANEF (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 Plasmareninaktivität (infolge des Wegfalls der negativen Rückkopplung auf die Reninsekretion) und einer Abnahme der Aldosteronsekretion.

ACE ist mit Kininase II identisch. Daher ist es möglich, dass XANEF auch den Abbau von Bradykinin, einem stark vasodepressorischen Peptid, hemmt. Welche Rolle dieser Mechanismus für die therapeutischen Wirkungen von XANEF spielt, ist noch unklar.

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

<u>Pharmakodynamische Wirkungen</u>
Die Anwendung von XANEF 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 XANEF ging nicht mit einem übermäßigen Blutdruckanstieg einher.

Eine wirksame Hemmung der ACE-Aktivität tritt normalerweise 2-4 Stunden nach oraler Einnahme einer Einzeldosis von Enalapril ein. Das Einsetzen der antihypertensiven Wirkung wurde meist nach 1 Stunde, die maximale Blutdrucksenkung 4-6 Stunden nach Einnahme beobachtet. Die Wirkdauer ist dosisabhängig. 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 XANEF nahm die Nierendurchblutung zu, die glomeruläre Filtrationsrate blieb unverändert. Es gab keine Anzeichen einer Salz- oder Flüssigkeitsretention. Bei Patienten, die vor Behandlung mit XANEF 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 XANEF zumindest additiv. XANEF kann die Entwicklung einer thiazidinduzierten Hypokaliämie verringern oder verhindern.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz unter Therapie mit Digitalis und Diuretika führte die Behandlung mit XANEF (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.

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

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

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

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

In der „ALTITUDE"-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer

Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten 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 zu 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, plazebokontrollierten 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 Plazebo-Gruppe kam es zu 461 Todesfällen kardiovaskulärer Ursache im Vergleich zu 399 Fällen in der Enalapril-Gruppe (Risikoreduktion: 18 %; 95 % CI, 6-28 %; p < 0,002); dies ist vor allem auf eine Abnahme der Todesfälle aufgrund fortschreitender Herzinsuffizienz zurückzuführen (251 in der Plazebo-Gruppe vs. 209 in der Enalapril-Gruppe, Risikoreduktion 22 %; 95 % CI, 6-35 %). Weniger Patienten starben aufgrund einer Verschlechterung ihrer Herzinsuffizienz oder wurden deshalb ins Krankenhaus eingewiesen (736 in der Plazebo-Gruppe und 613 in der Enalapril-Gruppe; Risikoreduktion 26 %; 95 % CI, 18-34 %; p < 0,0001). Insgesamt senkte XANEF in der SOLVD Studie bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion das Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden, um 23 % (95 % CI, 11-34 %; p < 0,001) und das Risiko, aufgrund einer instabilen Angina pectoris ins Krankenhaus eingewiesen zu werden, um 20 % (95 % CI, 9-29 %; p < 0,001).

Kinder und Jugendliche
Bei pädiatrischen Patienten über 6 Jahre 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 mit Patienten mit einem Gewicht ≥ 20 kg und einer glomerulären Filtrationsrate > 30 ml/min/1,73m^2 erhielten die Patienten mit einem Gewicht < 50 kg entweder 0,625 mg, 2,5 mg oder 20 mg Enalapril pro Tag; Patienten mit einem Gewicht ≥ 50 kg erhielten entweder 1,25 mg, 5 mg oder 40 mg Enalapril pro Tag. Die einmal tägliche Gabe von Enalapril senkte den Mindestwert des Blutdrucks 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 pädiatrischen Patienten unterschied sich nicht von dem bei Erwachsenen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Enalapril wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert, wobei die maximalen Plasmakonzentrationen innerhalb einer Stunde erreicht werden. Nach oraler Einnahme von Enalapril in Tablettenform beträgt die Resorption ungefähr 60 %, basierend auf der Wiederfindungsrate im Urin. Die Resorptionsrate nach oraler Einnahme von XANEF 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.

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche
Eine pharmakokinetische Studie mit verschiedenen Dosierungen wurde bei 40 hypertonen Mädchen und Jungen im Alter von 2 Monaten bis zu 16 Jahren durchgeführt, die oral 0,07- 0,14 mg/kg Enalaprilmaleat/Tag erhielten. Insgesamt ergab diese Studie bezüglich der Pharmakokinetik von 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.

Stillzeit
Nach oraler Verabreichung von Einzeldosen zu 20 mg bei fünf Frauen *post partum* 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 betrugen 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, betrugen 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. Die im Verlaufe von 24 Stunden betrug die in der Milch gemessene Gesamtmenge von Enalapril und Enalaprilat 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

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 Fetus), wenn sie im 2. oder 3. Trimenon gegeben werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

XANEF 5 mg Tabletten
Natriumhydrogencarbonat, Lactose-Monohydrat (198 mg), Magnesiumstearat, Maisstärke, Maisquellstärke.

XANEF 10 mg Tabletten
Natriumhydrogencarbonat, Lactose-Monohydrat (164 mg), Magnesiumstearat, Maisstärke, Maisquellstärke, Farbstoff Eisen(III)-oxid (E 172).

XANEF 20 mg Tabletten
Natriumhydrogencarbonat, Lactose-Monohydrat (154 mg), Magnesiumstearat, Maisstärke, Maisquellstärke, Farbstoffe Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

XANEF 5 mg Tabletten
Aluminiumblisterpackungen, verfügbar in Packungen zu 2, 14, 20, 28, 28 x 1, 30, 49 x 1, 50, 56, 98 oder 100 Tabletten.

XANEF 10 mg Tabletten
Aluminiumblisterpackungen, verfügbar in Packungen zu 28, 30, 49 x 1, 50, 98 oder 100 Tabletten.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Organon Healthcare GmbH
Pestalozzistr. 31
80469 München
E-Mail: dpoc.germany@organon.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

XANEF 5 mg Tabletten	30056.01.00
XANEF 10 mg Tabletten	30056.02.00
XANEF 20 mg Tabletten	30056.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 14. Juni 1995
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 26. Februar 2010

10. STAND DER INFORMATION

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton 5 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xanef 5 mg Tabletten

Enalaprilmaleat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält: 5 mg Enalaprilmaleat

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält u. a. Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

2, 14, 20, 28, 28 x 1, 30, 49 x 1, 50, 98 oder 100 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Organon Healthcare GmbH, Pestalozzistr. 31, 80469 München

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul.-Nr. 30056.01.00

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xanef 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton 10 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xanef 10 mg Tabletten

Enalaprilmaleat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält: 10 mg Enalaprilmaleat

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält u. a. Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28, 30, 49 x 1, 50, 98 oder 100 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Organon Healthcare GmbH, Pestalozzistr. 31, 80469 München

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul.-Nr. 30056.02.00

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xanef 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Karton 20 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xanef 20 mg Tabletten

Enalaprilmaleat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält: 20 mg Enalaprilmaleat

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält u. a. Lactose. Weitere Angaben siehe Gebrauchsinformation.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10, 14, 20, 28, 28 x 1, 30, 49 x 1, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 oder 500 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Organon Healthcare GmbH, Pestalozzistr. 31, 80469 München

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul.-Nr. 30056.03.00

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

xanef 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blister

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XANEF 5 mg Tabletten
XANEF 10 mg Tabletten
XANEF 20 mg Tabletten

Enalaprilmaleat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Organon Healthcare

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation:
Information für Anwender

XANEF 5 mg Tabletten
XANEF 10 mg Tabletten
XANEF 20 mg Tabletten
Wirkstoff: Enalaprilmaleat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1.Was ist XANEF und wofür wird es angewendet?
2.Was sollten Sie vor der Einnahme von XANEF beachten?
3.Wie ist XANEF einzunehmen?
4.Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5.Wie ist XANEF aufzubewahren?
6.Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist XANEF und wofür wird es angewendet?

XANEF[1] enthält den Wirkstoff Enalaprilmaleat. Dieser Wirkstoff gehört zu der Klasse der ACE(Angiotensin-Converting-Enzyme)-Hemmer genannten Arzneimittel.

XANEF wird angewendet zur:
- Behandlung von Bluthochdruck (Hypertonie).
- Behandlung der Herzleistungsschwäche (Herzinsuffizienz). Es kann die Notwendigkeit von Krankenhauseinweisungen verringern und bei einigen Patienten lebensverlängernd wirken.
- Vorbeugung der Entwicklung von Krankheitszeichen einer Herzleistungsschwäche. Zu diesen wahrnehmbaren Krankheitszeichen gehören Kurzatmigkeit, Ermüdung bereits nach leichter körperlicher Betätigung wie Gehen oder Schwellungen an Knöcheln und Füßen.

Dieses Arzneimittel wirkt über eine Erweiterung der Blutgefäße. Das senkt Ihren Blutdruck. Das Arzneimittel beginnt normalerweise innerhalb einer Stunde zu wirken und seine Wirkung dauert mindestens 24 Stunden lang an. Einige Patienten benötigen eine Behandlung von mehreren Wochen, bis die beste Wirkung auf den Blutdruck zu beobachten ist.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von XANEF beachten?

► XANEF darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Enalaprilmaleat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

[1] Mit der Nennung von XANEF sind alle Tablettenstärken gemeint.

- wenn Sie schon auf andere, diesem Arzneimittel ähnliche Arzneimittel aus der Klasse der ACE-Hemmer überempfindlich reagiert haben.
- wenn bei Ihnen schon einmal Schwellungen an Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen auftraten, die zu Schluckbeschwerden oder Atemnot führten (Angioödem), wobei die Ursache dafür unbekannt sein kann oder Sie diese Anlage ererbt haben können.
- wenn Sie Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel, das Aliskiren enthält, behandelt werden.
- wenn Sie mehr als drei Monate schwanger sind. (Es wird empfohlen, XANEF auch in der frühen Phase der Schwangerschaft nicht anzuwenden, siehe Abschnitt Schwangerschaft und Stillzeit.)
- wenn Sie Sacubitril/Valsartan, ein Arzneimittel zur Behandlung einer chronischen Herzschwäche bei Erwachsenen, eingenommen haben oder einnehmen, weil sich dadurch das Risiko eines Angioödems (schnelle Schwellung unter der Haut z. B. im Rachenbereich) erhöht.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn einer oder mehrere der oben genannten Punkte auf Sie zutreffen. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

► Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie XANEF einnehmen:
- wenn Sie an einer Herzerkrankung leiden
- wenn Sie an einer Erkrankung der Blutgefäße im Gehirn leiden
- wenn Sie an Veränderungen in der Blutbildung leiden, wie z. B. einer verminderten Anzahl von oder einem Mangel an weißen Blutkörperchen (Neutropenie/Agranulozytose), einer niedrigen Anzahl an Blutplättchen (Thrombozytopenie) oder einer verminderten Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden
- wenn Sie an einer Nierenerkrankung leiden (einschließlich einer Nierenverpflanzung), Sie eine salzarme Diät einhalten, Kaliumergänzungsmittel, kaliumsparende Arzneimittel, Präparate, die Kaliumsalze enthalten oder andere Arzneimittel einnehmen, die den Kaliumspiegel in Ihrem Blut erhöhen können (z. B. Heparin [ein Arzneimittel zur Verhinderung von Blutgerinnseln] oder Trimethoprim-haltige Präparate wie etwa Cotrimoxazol [Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen]). Dies kann zu erhöhten Kaliumspiegeln im Blut führen, was schwerwiegend sein kann. Ihr Arzt muss möglicherweise die Dosis von XANEF anpassen oder Ihren Kaliumspiegel im Blut überwachen. Siehe auch Informationen unter der Überschrift „Einnahme von XANEF zusammen mit anderen Arzneimitteln“
- wenn Sie eine Blutwäsche (Dialyse) erhalten
- wenn Sie kürzlich sehr krank waren mit übermäßigem Erbrechen oder Sie kürzlich an starkem Durchfall litten
- wenn Sie an der Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus) leiden. Sie sollten Ihr Blut auf niedrige Blutzuckerspiegel überprüfen lassen, besonders im ersten Monat der Behandlung. Der Kaliumspiegel im Blut kann in diesem Fall erhöht sein
- wenn bei Ihnen bereits einmal eine allergische Reaktion auftrat, mit Schwellung an Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen und mit Schluck- oder Atembeschwerden. Bitte beachten Sie, dass Patienten mit schwarzer Hautfarbe ein erhöhtes Risiko haben, so auf ACE-Hemmer zu reagieren
- wenn Sie niedrigen Blutdruck haben (Sie können das eventuell als Schwäche- oder Schwindelgefühl, besonders im Stehen, bemerken)
- wenn Sie an einer Kollagen-Erkrankung mit Gefäßbeteiligung leiden (z. B. Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis oder Sklerodermie), wenn Sie mit Arzneimitteln, die das Immunsystem unterdrücken, behandelt werden, oder wenn Sie Allopurinol (Arzneimittel gegen Gicht) oder Procainamid (Arzneimittel gegen Herzrhythmusstörungen) erhalten bzw. wenn Sie gleichzeitig mehrere der o. g. Risikofaktoren aufweisen
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, kann das Risiko eines Angioödems

erhöht sein:
  - Racecadotril, ein Arzneimittel zur Behandlung von Durchfall.
  - Arzneimittel, die zur Verhinderung der Abstoßung von transplantierten Organen oder zur Krebsbehandlung eingesetzt werden (z. B. Temsirolimus, Sirolimus, Everolimus).
  - Vildagliptin, ein Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes.
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck einnehmen:
- einen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (diese werden auch als Sartane bezeichnet – z. B. Valsartan, Telmisartan, Irbesartan), insbesondere wenn Sie Nierenprobleme aufgrund von Diabetes mellitus haben
- Aliskiren

Ihr Arzt wird gegebenenfalls Ihre Nierenfunktion, Ihren Blutdruck und die Elektrolytwerte (z. B. Kalium) in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen überprüfen.

Siehe auch Abschnitt „XANEF darf nicht eingenommen werden“.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). Die Einnahme von XANEF in der frühen Phase der Schwangerschaft wird nicht empfohlen und XANEF darf nicht mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen werden, da die Einnahme von XANEF in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann (siehe Abschnitt Schwangerschaft und Stillzeit).

Bitte beachten Sie, dass bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe die Blutdrucksenkung durch dieses Arzneimittel im Vergleich zu Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe weniger stark ist.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob einer oder mehrere der oben genannten Punkte auf Sie zutreffen, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

► Wenn Sie eine besondere Behandlung erhalten sollen

Wenn eine der folgenden Behandlungen für Sie geplant ist, informieren Sie bitte Ihren Arzt, dass Sie XANEF einnehmen:
- alle Operationen oder jeder Einsatz von Betäubungs- oder Narkosemitteln (auch beim Zahnarzt)
- eine Behandlung zur Entfernung von Cholesterin aus dem Blut, die als LDL-Apherese bezeichnet wird
- eine Desensibilisierungsbehandlung, um das Ausmaß einer allergischen Reaktion auf Bienen- oder Wespenstiche zu vermindern.

Wenn eine der o. g. Behandlungen oder Eingriffe für Sie geplant ist, sprechen Sie vorher mit Ihrem Arzt oder Zahnarzt.

► Einnahme von XANEF zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um pflanzliche Arzneimittel handelt. Einige Arzneimittel können in ihrer Wirkung durch XANEF beeinflusst werden sowie auch andere Arzneimittel die Wirkung von XANEF beeinflussen.

Ihr Arzt muss unter Umständen Ihre Dosierung anpassen und/oder sonstige Vorsichtsmaßnahmen treffen.

Daher ist es wichtig, Ihren Arzt oder Apotheker zu informieren, insbesondere wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel einnehmen oder anwenden:
- einen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren (siehe auch Abschnitte „XANEF darf nicht eingenommen werden“ und „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)

- andere blutdrucksenkende Arzneimittel, wie z. B. Betablocker oder harntreibende Arzneimittel (Diuretika)
- Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika und andere Arzneimittel, die den Kaliumgehalt in Ihrem Blut erhöhen können (z. B. Trimethoprim und Cotrimoxazol zur Behandlung von bakteriellen Infekten; Ciclosporin, ein Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems, um die Abstoßung von transplantierten Organen zu verhindern; und Heparin, ein Arzneimittel zur Blutverdünnung und Vermeidung von Blutgerinnseln). Siehe auch Informationen unter der Überschrift „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.
- Arzneimittel zur Behandlung der Zuckerkrankheit (einschließlich blutzuckersenkender Arzneimittel zur Einnahme und Insulin)
- Lithium (ein Arzneimittel gegen bestimmte Depressionen)
- Arzneimittel gegen Depressionen, die als „trizyklische Antidepressiva“ bezeichnet werden
- Arzneimittel zur Behandlung seelischer Probleme, die als „Antipsychotika“ bezeichnet werden
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Husten und Erkältungen oder Arzneimittel zur Gewichtsabnahme, die einen als „Sympathomimetikum“ bezeichneten Stoff enthalten
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen oder Gelenkerkrankungen, darunter auch Goldpräparate
- einen mTOR-Hemmer (z. B. Temsirolimus, Sirolimus, Everolimus: Arzneimittel zur Behandlung von bestimmten Tumorarten oder zur Vorbeugung von Abstoßungsreaktionen gegen transplantierte Organe durch das körpereigene Immunsystem). Siehe auch Informationen unter der Überschrift „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.
- Ein Arzneimittel, das einen Neprilysin-Hemmer enthält, wie z. B. Sacubitril (erhältlich als Kombinationsarzneimittel in einer Tablette zusammen mit dem Wirkstoff Valsartan), Racecadotril oder Vildagliptin. Das Risiko für ein Angioödem (Anschwellen des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens mit Schluck- oder Atembeschwerden) könnte erhöht sein. Siehe auch Informationen unter den Überschriften „XANEF darf nicht eingenommen werden“ und „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“.
- entzündungshemmende Arzneimittel, die auch zur Schmerzbehandlung eingesetzt werden (nicht steroidale Antirheumatika [NSAR] einschließlich selektiver COX-2-Hemmer)
- Aspirin® (Acetylsalicylsäure)
- Arzneimittel zur Auflösung von Blutgerinnseln (Thrombolytika)
- Alkohol

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob einer oder mehrere der oben genannten Punkte auf Sie zutreffen, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker, bevor Sie XANEF einnehmen.

► Einnahme von XANEF zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

XANEF kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die meisten Patienten nehmen XANEF mit etwas Wasser ein.

► Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.
Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, XANEF vor einer Schwangerschaft bzw. sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, abzusetzen und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von XANEF in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und XANEF darf nicht mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen werden, da die Einnahme von XANEF in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Das Stillen von Neugeborenen (in den ersten Wochen nach der Geburt) und besonders von Frühgeburten wird nicht empfohlen, wenn Sie XANEF einnehmen.
Bei älteren Säuglingen sollte der Arzt Sie über Nutzen und mögliche Schäden der Anwendung von XANEF in der Stillzeit im Vergleich zu Behandlungsalternativen aufklären.

► **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sie können unter der Behandlung mit diesem Arzneimittel Schwindel oder Müdigkeit spüren. Wenn dies der Fall ist, sollten Sie kein Fahrzeug steuern oder Werkzeuge bzw. Maschinen bedienen.

► **XANEF enthält Lactose**

XANEF enthält Lactose, eine Zuckerart. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

► **XANEF enthält Natrium**

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

3. Wie ist XANEF einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
- Es ist sehr wichtig, dieses Arzneimittel so lange einzunehmen, wie es von Ihrem Arzt verordnet wird.
- Nehmen Sie nicht mehr Tabletten ein als verordnet.
- Die Bruchkerbe der Tablette ist nur dafür da, dass Sie die Tablette leichter teilen können, falls Sie Schwierigkeiten haben, sie im Ganzen zu schlucken.

Bluthochdruck
- Die Behandlung wird normalerweise mit einer Dosis von 5 mg bis 20 mg Enalaprilmaleat (entspricht 1 XANEF 5 mg Tablette bis 1 XANEF 20 mg Tablette) einmal täglich begonnen.
- Einige Patienten benötigen möglicherweise zu Beginn der Behandlung eine niedrigere Dosis.
- Die normale Dosis für die Langzeitbehandlung beträgt 20 mg Enalaprilmaleat (entspricht 1 XANEF 20 mg Tablette) einmal täglich.
- Die Höchstdosis für die Langzeitbehandlung beträgt 40 mg Enalaprilmaleat (entspricht 2 XANEF 20 mg Tabletten) einmal täglich.

Herzleistungsschwäche
- Die Behandlung wird normalerweise mit einer Dosis von 2,5 mg Enalaprilmaleat einmal täglich begonnen.
- Ihr Arzt wird diese Menge schrittweise erhöhen, bis die Dosis erreicht wird, die für Sie geeignet ist.
- Die normale Dosis für die Langzeitbehandlung beträgt 20 mg Enalaprilmaleat (entspricht 1 XANEF 20 mg Tablette oder 2 XANEF 10 mg Tabletten) pro Tag, einmal täglich oder auf zwei Dosen verteilt.
- Die Höchstdosis für die Langzeitbehandlung beträgt 40 mg Enalaprilmaleat (entspricht 2 XANEF 20 mg Tabletten) pro Tag auf zwei Dosen verteilt.

Patienten mit Nierenerkrankungen
Die Dosis des Arzneimittels wird der Funktionsfähigkeit Ihrer Nieren angepasst:
- Mäßige Nierenerkrankung: 5 mg bis 10 mg Enalaprilmaleat (entspricht 1 XANEF 5 mg

Tablette bis 1 XANEF 10 mg Tablette) pro Tag
- Schwere Nierenerkrankung: 2,5 mg Enalaprilmaleat pro Tag
- Dialysepatienten: 2,5 mg Enalaprilmaleat pro Tag. An dialysefreien Tagen kann die Dosis der Höhe Ihres Blutdrucks angepasst werden.

Ältere Patienten
Ihr Arzt wird Ihre Dosis entsprechend Ihrer Nierenfunktion festlegen.

Anwendung bei Kindern
Die Erfahrungen mit der Anwendung von XANEF bei Kindern mit Bluthochdruck sind begrenzt. Wenn die Kinder Tabletten schlucken können, wird die Dosis dem Gewicht und dem Blutdruck des Kindes angepasst.
Zu Beginn der Behandlung beträgt die Dosis normalerweise:
- Kinder mit einem Gewicht zwischen 20 kg und 50 kg: 2,5 mg Enalaprilmaleat pro Tag
- Kinder mit einem Gewicht über 50 kg: 5 mg Enalaprilmaleat (entspricht 1 XANEF 5 mg Tablette) pro Tag

Die Dosis kann dem Bedarf des Kindes entsprechend angepasst werden:
- Eine Tageshöchstdosis von 20 mg Enalaprilmaleat (entspricht 1 XANEF 20 mg Tablette) kann von Kindern mit einem Gewicht zwischen 20 kg und 50 kg eingenommen werden.
- Eine Tageshöchstdosis von 40 mg Enalaprilmaleat (entspricht 2 XANEF 20 mg Tabletten) kann von Kindern mit einem Gewicht über 50 kg eingenommen werden.

Dieses Arzneimittel wird nicht für die Behandlung von Neugeborenen (in den ersten Wochen nach der Geburt) und nicht für die Behandlung von Kindern mit Nierenerkrankungen empfohlen.

► **Wenn Sie eine größere Menge von XANEF eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge XANEF eingenommen haben als verordnet, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt oder suchen Sie ein Krankenhaus auf. Nehmen Sie die Verpackung von XANEF mit. Sie können Schwindel oder Benommenheit als Folge eines plötzlichen oder starken Blutdruckabfalls verspüren.

► **Wenn Sie die Einnahme von XANEF vergessen haben**

- Wenn Sie eine Dosis vergessen, lassen Sie diese aus.
- Nehmen Sie die nächste Dosis wie gewöhnlich ein.
- Nehmen Sie keine zusätzliche Dosis ein, um die vergessene Dosis auszugleichen.

► **Wenn Sie die Einnahme von XANEF abbrechen**

Beenden Sie die Behandlung mit XANEF nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Folgende Nebenwirkungen können bei diesem Arzneimittel auftreten:

Beenden Sie die Behandlung mit XANEF und wenden Sie sich umgehend an einen Arzt, wenn Sie eines oder mehrere der folgenden Anzeichen bemerken:
- Schwellungen an Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen, die Atem- und Schluckbeschwerden

bereiten können
- Schwellungen an Händen, Füßen oder Knöcheln
- Auftreten eines Hautausschlages mit roten Quaddeln (Nesselsucht).

Bitte beachten Sie, dass für Patienten mit schwarzer Hautfarbe das Risiko für diese Art von Reaktion höher ist. Wenn eines der o. g. Anzeichen auftritt, beenden Sie bitte umgehend die Einnahme von XANEF und wenden Sie sich an einen Arzt.

Zu Beginn der Behandlung mit diesem Arzneimittel können Sie sich schwach oder schwindelig fühlen. In diesem Fall hilft es, sich hinzulegen. Diese Beschwerden werden durch die Blutdrucksenkung verursacht und sollten sich mit andauernder Behandlung verbessern. Wenn Sie sich Sorgen machen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Zu den weiteren Nebenwirkungen zählen:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
- Schwindel-, Schwäche- oder Übelkeitsgefühl
- Verschwommenes Sehen
- Husten

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
- Schwindel aufgrund niedrigen Blutdrucks, Veränderungen des Herzrhythmus, schneller Herzschlag, Engegefühl oder Schmerzen in der Brust (Angina pectoris) oder Schmerzen im Brustkorb
- Kopfschmerzen, Depression, Ohnmacht (Synkope), Geschmacksänderung
- Kurzatmigkeit
- Durchfall, Bauchschmerzen
- Müdigkeit/Abgeschlagenheit
- Ausschlag, allergische Reaktionen mit Schwellungen von Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen und Kehlkopf mit Schluck- oder Atembeschwerden
- Hohe Kaliumspiegel im Blut, erhöhte Kreatininspiegel im Blut (beides wird normalerweise durch Labortests festgestellt)

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
- Hitzegefühl (Flush)
- Plötzlicher Blutdruckabfall
- Schneller oder unregelmäßiger Herzschlag/Herzklopfen
- Herzinfarkt (vermutlich aufgrund sehr niedrigen Blutdrucks bei bestimmten besonders gefährdeten Patienten wie z. B. Patienten mit Erkrankungen der Herzkranzgefäße oder an den Blutgefäßen des Gehirns)
- Schlaganfall (vermutlich aufgrund sehr niedrigen Blutdrucks bei besonders gefährdeten Patienten)
- Blutarmut (Anämie einschließlich aplastischer und hämolytischer Anämie)
- Verwirrtheit, Schlaflosigkeit oder Schläfrigkeit, Nervosität
- Kribbeln oder taubes Gefühl auf der Haut (Parästhesien)
- Gefühl des Drehens (Vertigo)
- Ohrgeräusche (Tinnitus)
- Laufende Nase, Halsschmerzen oder Heiserkeit
- Mit Asthma einhergehendes Engegefühl in der Brust
- Verlangsamte Darmpassage (einschließlich Darmverschluss), Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- Übelkeit mit Erbrechen, Verdauungsbeschwerden, Verstopfung, Appetitlosigkeit
- Magenreizungen, Mundtrockenheit, Magengeschwür
- Muskelkrämpfe
- Verminderte Nierenfunktion, Nierenversagen
- Vermehrtes Schwitzen
- Juckreiz oder Nesselsucht
- Haarausfall

- Allgemeines Unwohlsein, erhöhte Temperatur (Fieber)
- Impotenz
- Hoher Eiweißgehalt im Urin (durch einen Labortest festzustellen)
- Niedriger Blutzucker- oder Blutnatriumspiegel, hoher Blutharnstoffwert (alles wird in Labortests festgestellt)

Selten: kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen

- Durch verminderten Blutfluss bedingte sehr kalte und weiße Hände und Füße, was als „Raynaud-Syndrom“ bezeichnet wird
- Veränderte Blutwerte wie erniedrigte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen, erniedrigter Hämoglobinwert, erniedrigte Anzahl Blutplättchen
- Knochenmarkdepression
- Angeschwollene Drüsen am Hals, in der Achselhöhle oder in der Leistengegend
- Autoimmunkrankheiten
- Ungewöhnliche Träume oder Schlafstörungen
- Ansammlung von Flüssigkeit oder anderen Substanzen in der Lunge (im Röntgenbild sichtbar)
- Entzündungen an der Nase
- Lungenentzündung (Pneumonie), die Atembeschwerden verursacht
- Entzündungen an den Innenseiten der Wangen, am Gaumen, Zunge, Lippen und Rachen einschl. Kehlkopf
- Verringerte Urinausscheidung
- Zielscheibenförmiger Ausschlag (Erythema multiforme)
- Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (schwerwiegende Hauterkrankungen mit Rötung und Abschälen der Haut sowie mit Blasenbildung und Ablösung der oberen Hautschichten), exfoliative Dermatitis/Erythrodermie (schwerer Hautausschlag mit Schuppenbildung und Abschälen der Haut), Pemphigus (kleine mit Flüssigkeit gefüllte Beulen auf der Haut)
- Leber- oder Gallenblasenerkrankungen wie Einschränkung/Verlust der Leberfunktion, Leberentzündung, Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut oder Augen), hohe Werte von Leberenzymen oder Bilirubin (wird in einem Labortest des Blutes gemessen)
- Vergrößerte Brustdrüsen bei Männern (Gynäkomastie)

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen

- Schwellungen im Magendarmtrakt (intestinales Angioödem)

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Vermehrte Produktion von antidiuretischem Hormon, das Flüssigkeitsansammlungen verursacht, was zu Schwäche, Müdigkeit und Verwirrtheit führt
- Es wurde über einen Symptomenkomplex berichtet, der ein oder alle nachfolgenden Krankheitszeichen enthalten kann wie Fieber, Entzündung der Blutgefäße (Serositis/Vaskulitis), Muskelschmerzen (Myalgie/Myositis), Gelenkschmerz (Arthralgie/Arthritis). Ausschlag, Lichtempfindlichkeit der Haut oder andere Hauterscheinungen können auftreten.

► Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.
Sie können Nebenwirkungen auch direkt anzeigen über: *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de.* Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist XANEF aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Blister und dem Umkarton nach „Verw. bis“ bzw. „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z. B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden sie unter www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

► Was XANEF enthält

Der Wirkstoff ist: Enalaprilmaleat.

XANEF 5 mg Tabletten:
1 Tablette enthält 5 mg Enalaprilmaleat.
Die sonstigen Bestandteile sind:
Natriumhydrogencarbonat, Lactose-Monohydrat (198 mg), Maisstärke, Maisquellstärke und Magnesiumstearat.

XANEF 10 mg Tabletten:
1 Tablette enthält 10 mg Enalaprilmaleat.
Die sonstigen Bestandteile sind:
Natriumhydrogencarbonat, Lactose-Monohydrat (164 mg), Maisstärke, Maisquellstärke, Magnesiumstearat und Farbstoff Eisen(III)-oxid (E 172).

XANEF 20 mg Tabletten:
1 Tablette enthält 20 mg Enalaprilmaleat.
Die sonstigen Bestandteile sind:
Natriumhydrogencarbonat, Lactose-Monohydrat (154 mg), Maisstärke, Maisquellstärke, Magnesiumstearat, Farbstoff Eisen(III)-oxid (E 172) und Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172).

► Wie XANEF aussieht und Inhalt der Packung

XANEF 5 mg Tabletten:
Weiße, abgerundete, dreiecksförmige Tablette mit einer Kerbe* auf der einen Seite und der Aufschrift “MSD 712” auf der anderen Seite.
Aluminiumblisterpackungen, verfügbar in Packungen zu 2, 14, 20, 28, 28 x 1, 30, 49 x 1, 50, 56, 98 oder 100 Tabletten.

XANEF 10 mg Tabletten:
Rostrote, abgerundete, dreiecksförmige Tablette mit einer Kerbe* auf der einen Seite und der Aufschrift “MSD 713” auf der anderen Seite.
Aluminiumblisterpackungen, verfügbar in Packungen zu 28, 30, 49 x 1, 50, 98 oder 100 Tabletten.

XANEF 20 mg Tabletten:
Pfirsichfarbene, abgerundete, dreiecksförmige Tablette mit einer Kerbe* auf der einen Seite und der Aufschrift “MSD 714” auf der anderen Seite.
Aluminiumblisterpackungen, verfügbar in Packungen zu 10, 14, 20, 28, 28 x 1, 30, 49 x 1, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 oder 500 Tabletten.

* Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

► **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Pharmazeutischer Unternehmer:
Organon Healthcare GmbH
Pestalozzistr. 31
80469 München
E-Mail: dpoc.germany@organon.com

Hersteller:
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

MERCK SHARP & DOHME B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) und im Vereinigten Königreich (Nordirland) **unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:**

Belgien, Finnland, Frankreich, Griechenland, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Portugal, Schweden, Spanien: RENITEC
Deutschland: XANEF
Italien: ENAPREN
Irland, Vereinigtes Königreich (Nordirland): INNOVACE

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.