

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enalapril (Aqumeldi®)

Proveca Pharma Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.03.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	19

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym (<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>)
ACEi	Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (<i>Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitor</i>)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
AT-1	Angiotensin-1
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHD	Angeborener Herzfehler (<i>Congenital Heart Defect</i>)
DCM	Dilatative Kardiomyopathie (<i>Dilated Cardiomyopathy</i>)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
GFL	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
PD	Pharmakodynamik
PDCO	Pädiatrieausschuss (<i>Paediatric Committee</i>)
PIP	Pädiatrischer Prüfplan (<i>Paediatric Investigation Plan</i>)
PK	Pharmakokinetik
PUMA	Paediatric Use Marketing Authorisation
PZN	Pharmazentralnummer
SMT	Schmelztabletten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur Prägnanz und besseren Lesbarkeit wird im vorliegenden Nutzendossier bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten im Sinne der Gleichbehandlung gleichermaßen für alle Geschlechter.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Proveca GmbH
Anschrift:	Johannstraße 39 40476 Düsseldorf, Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Proveca Pharma Limited
Anschrift:	2 Dublin Landings North Wall Quay Dublin 1, Ireland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Enalapril
Handelsname:	Aqumeldi®
ATC-Code:	C09AA02
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	23100
Pharmazentralnummer (PZN)	18437016 18437022
ICD-10-GM-Code	I50
Alpha-ID	I86836

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Aqumeldi [®] wird angewendet zur Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren	15.11.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder ab Geburt bis < 18 Jahre mit Herzinsuffizienz	Therapie nach ärztlicher Maßgabe
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 13. Oktober 2022 fand unter der Vorgangsnummer 2022-B-192 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beim G-BA statt. Dabei wurde die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe können laut G-BA Wirkstoffe aus den folgenden Wirkstoffklassen als Komparator eingesetzt werden:

- ACE-Inhibitoren (und somit auch Enalapril, nicht Aqumeldi®),
- Angiotensinrezeptorantagonisten (AT-1-Blocker),
- Betarezeptorenblocker,
- Diuretika,
- Mineralokortikoidrezeptorantagonisten und
- herzwirksame Glykoside.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Weiterhin ist der Niederschrift zum Beratungsgespräch zu entnehmen, dass kein Arzneimittel **explizit** für die Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen zugelassen sei. Somit bestehe eine Diskrepanz zwischen den Leitlinienempfehlungen und den im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen.

Mit Inkrafttreten des Gesetzes zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (ALBVVG) und des daraufhin neu ergänzten § 6 Abs. 2 der AM-NutzenV kann der G-BA **ausnahmsweise** die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als Bestandteil der zVT bestimmen.

Arzneimittelrechtlich kann jedoch der ACE-Inhibitor (ACEi) Captopril als zugelassen angesehen werden, da Captoprils Indikationsangabe zur Herzinsuffizienz ohne Alterseinschränkung im Abschnitt 4.1 der Fachinformation durch spezifische Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit Herzinsuffizienz im Abschnitt 4.2 der Fachinformation unterstützt wird. Bestätigt wird diese Feststellung durch die S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen, die Captopril bei herzinsuffizienten Kindern ebenfalls als zugelassen ansieht. Der G-BA stimmt dieser Feststellung mittlerweile ebenfalls zu. Seit Mai 2023 ist mit dem Fertigarzneimittel Noyada[®] eine kindgerechte Darreichungsform des Wirkstoffs Captopril auf dem deutschen Markt verfügbar. Sowohl Enalapril als auch Captopril (Noyada[®]) stehen auf der Liste der notwendigen Kinderarzneimittel gemäß § 35 Abs. 5a SGB V. Die Liste der notwendigen Kinderarzneimittel wurde basierend auf der "*WHO Model List of Essential Medicines for Children – 8th list, 2021*" in Zusammenarbeit mit pädiatrischen Fachgesellschaften, den Fachabteilungen des BfArM sowie den Vertretungen im Beirat für Liefer- und Versorgungsengpässe erarbeitet.

Die S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen, die im Grundsatz den Leitlinienempfehlungen für Erwachsene folgt, empfiehlt ACEi als Erstlinientherapie, gefolgt von ACEi in Kombination mit Diuretika, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Enalapril (Aqumeldi[®]) wurde im Rahmen der *Paediatric Use Marketing Authorisation* (PUMA) gemäß Artikel 30 der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 zugelassen und ist angezeigt zur „Behandlung von Herzinsuffizienz bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren“.

Entsprechend den bestehenden Leitlinienempfehlungen zum Einsatz von Enalapril, dem Anwendungsgebiet von Enalapril (nicht Aqumeldi[®]) bei Erwachsenen und im Einklang mit den Studienpopulationen der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien mit Enalapril (Aqumeldi[®]) wird davon ausgegangen, dass Enalapril (Aqumeldi[®]) zur Behandlung der **chronischen Herzinsuffizienz**, nicht jedoch der akuten Herzinsuffizienz, angewendet wird.

Ein zentrales Ziel der pädiatrischen Arzneimittelentwicklung besteht darin, nicht zwingend erforderliche und potenziell unethische Studien zu vermeiden. Folglich wurde in Zusammenarbeit mit dem Pädiatrieausschuss (PDCO) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im pädiatrischen Prüfplan (PIP) ein ausreichendes und adäquates Entwicklungsprogramm für Enalapril (Aqumeldi[®]) festgelegt. Eine randomisierte klinische Studie zum Vergleich von Enalapril (Aqumeldi[®]) gegenüber der zVT, wie sie für die Ableitung des formalen Zusatznutzens benötigt wird, war nicht Bestandteil des PIP.

Das Entwicklungsprogramm für Enalapril (Aqumeldi[®]) als Schmelztabletten (SMT) basiert zum einen auf einer teilweisen Bezugnahme auf bestehende Studiendaten für Enalapril (nicht Aqumeldi[®]) bei Erwachsenen und der – sehr begrenzten – bestehenden Datenlage zur Anwendung von Enalapril (nicht Aqumeldi[®]) bei Kindern und Jugendlichen aus bibliographischen Quellen. Zum anderen bestand das Kernziel des Entwicklungsprogramms in der Generierung pharmakokinetischer (PK) und pharmakodynamischer (PD) Daten für Enalapril (Aqumeldi[®]), um wirksame und sichere Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche zu bestimmen und die Wirkstoffexposition mit der von Erwachsenen vergleichen zu können.

Da bei Enalapril (Aqumeldi[®]) die Generierung von PK-/PD-Daten für Kinder mit Herzinsuffizienz – insbesondere als Grundvoraussetzung für eine sichere und wirksame Dosierung –

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eine zentrale Säule der PUMA-Zulassung darstellt, wurden die entsprechenden Endpunkte als Morbiditätsendpunkte im Nutzendossier dargestellt. Hinzu kommen die Akzeptanz und Schmachhaftigkeit der kindgerechten Darreichungsform als entscheidende Kriterien für die Therapieadhärenz in dieser vulnerablen pädiatrischen Population.

Die zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien WP08 und WP09 sind einarmige, offene, multizentrische, multinationale Studien mit dem Ziel der Evaluation von Pharmakokinetik und -dynamik, Akzeptanz/Schmachhaftigkeit der kindgerechten Darreichungsform und der Sicherheit von Enalapril (Aqumeldi®) bei Kindern mit Herzinsuffizienz aufgrund dilatativer Kardiomyopathie (DCM: *Dilated Cardiomyopathy*) (WP08) oder aufgrund eines angeborenen Herzfehlers (CHD: *Congenital Heart Defect*) (WP09). Die Studie WP10 ist eine 10-monatige offene Verlängerungsstudie für die Patienten aus den Studien WP08 und WP09.

Morbidität

Das primäre Ziel, die Generierung von PK-Daten, wurde in den zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien WP08 und WP09 erreicht. PK-Daten zu Enalapril und dessen aktiven Metaboliten Enalaprilat wurden bei pädiatrischen Patienten verschiedener Altersgruppen mit DCM und CHD unter der Behandlung mit Enalapril (Aqumeldi®) generiert. Somit sind erstmals eine Beschreibung der Dosisexposition und eine Evaluierung der Dosierung bei herzinsuffizienten Kindern möglich. Die in den Studien getestete und als altersgerecht bestimmte Dosierung von 0,15–0,3 mg/kg Körpergewicht ist bei allen pädiatrischen Altersgruppen anwendbar und führt altersübergreifend zu einer mit den Erwachsenen vergleichbaren Dosisexposition.

In der Gesamtschau der PD-Sicherheitsparameter zur Hämodynamik (Blutdruck und Herzfrequenz) und zur Nierenfunktion (Serumkalium, Blut-Harnstoff-Stickstoff, Serumkreatinin und glomeruläre Filtrationsrate) bestätigt sich ein stabiler hämodynamischer und renaler Zustand bei einer insgesamt 12-monatigen Behandlungsdauer mit Enalapril (Aqumeldi®). Darüber hinaus lassen sich keine Anzeichen für systematische Anomalien im Zusammenhang mit der Einnahme von Enalapril (Aqumeldi®) erkennen. Im Studienverlauf der WP08, WP09 und WP10 ergaben sich keine Rehospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz, einschließlich der Notwendigkeit für eine mechanische Kreislaufersatztherapie oder eine Herztransplantation.

Beim Schweregrad der Herzinsuffizienz, bestimmt anhand des modifizierten Ross-Scores, deutet sich tendenziell eine leichte Verbesserung an bei einer insgesamt 12-monatigen Behandlungsdauer mit Enalapril (Aqumeldi®). Da zu Beginn der Studien nur eine symptomatisch leichte Herzinsuffizienz bestand, konnte von einer wesentlichen Verbesserung nicht ausgegangen werden.

Entscheidend für eine adäquate Dosierung und eine gute Therapieadhärenz bei pädiatrischen Patienten sind neben der kindgerechten Darreichungsform mit geringer, exakt dosierbarer Wirkstoffkonzentration auch die Akzeptanz und Schmachhaftigkeit eines Arzneimittels. Die Akzeptanz von Enalapril (Aqumeldi®) als SMT bei Kindern zwischen 0 Monaten und 12 Jahren mit DCM und CHD lag bei 100 %. Die Schmachhaftigkeit wurde in > 95 % der Untersuchungen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

als positiv oder neutral bewertet. Bei den wenigen Untersuchungen, bei denen die Schmachhaftigkeit als negativ gewertet wurde, zeigten fast alle Kinder im weiteren Verlauf der Studie ein neutrales oder positives Verhalten. Die Akzeptanz und Schmachhaftigkeit von Enalapril (Aqumeldi®) als SMT ist somit gegeben.

Sicherheit

Die Gesamtraten für jegliche UE, UE nach Schweregrad und SUE lagen in den Studien WP08, WP09 und WP10 in vergleichbaren Größenordnungen. Keines der SUE wurde als mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehend eingestuft. In keiner der zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien führte ein UE zum Abbruch der Behandlung. Es traten keine Todesfälle in den Studien auf. Die zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien bestätigen das gute Sicherheitsprofil von Enalapril (Aqumeldi®) sowohl zu Woche 8 als auch nach 12-monatiger Behandlung.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder ab Geburt bis < 18 Jahre mit Herzinsuffizienz	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für die Bewertung des formalen Zusatznutzens gegenüber einer zVT gemäß § 35a SGB V liegen keine vergleichenden Studien vor. Für die Bewertung des medizinischen Nutzens, die aus Sicht von Proveca bei einer PUMA-Zulassung mindestens zu einem Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen führen sollte, wurde die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen.

Gesamtschau des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für Enalapril (Aqumeldi®)

Der gängige *off-label-use* von Enalapril (nicht Aqumeldi®) im vorliegenden Anwendungsgebiet basierte vorwiegend auf der empirischen Extrapolation von Therapieempfehlungen von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche. Dementsprechend waren Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Eine inadäquate Dosierung hat für die betroffenen pädiatrischen Patienten mitunter dramatische Konsequenzen: Eine verringerte oder gar fehlende Wirksamkeit und/oder ein schlechtes Sicherheitsprofil, das von einer erhöhten Rate an unerwünschten Ereignissen über das Auftreten unbekannter unerwünschter Wirkungen bis hin zu Überdosierungen mit toxischen Wirkungen reichen kann.

Neben dem *off-label-use* und den unklaren Dosierungen stellte das Fehlen kindgerechter Darreichungsformen einen weiteren bedeutenden Risikofaktor für eine verringerte Wirksamkeit und ein ungünstigeres Sicherheitsprofil dar. Fertigarzneimittel in Form hochdosierter Tabletten sind für Kinder ungeeignet: Erstens können jüngere Kinder häufig keine Tabletten von regulärer Größe schlucken und zweitens sind die für Kinder benötigten niedrigen Dosierungen mit den verfügbaren Tabletten nicht realisierbar. In der Konsequenz war in der klinischen Praxis die Anwendung alternativer Formulierungen erforderlich und gängig, beispielsweise das unzulässige Teilen oder Zerstoßen von Tabletten, die Anfertigung von Lösungen aus Tabletten oder die Verwendung von als Rezepturarzneimittel hergestellten pulvergefüllten Kapseln. Solche alternativen, nicht zugelassenen Formulierungen unterliegen im Gegensatz zu zulassungspflichtigen Fertigarzneimitteln jedoch keiner adäquaten Qualitätskontrolle und keiner Pharmakovigilanz. Sie stellen ein großes Risiko für eine hohe Dosisvariabilität, Kontaminationen und Dosierungsfehler dar.

Im Gegensatz zu Tabletten zerfallen Schmelztabletten (SMT) bereits in der Mundhöhle und müssen nicht als Ganzes hinuntergeschluckt werden. Ein weiterer großer Nutzen der SMT ist, dass sie eine präzise Dosistitration erlauben, die insbesondere für die empfohlene langsame Hochtitration von einer Anfangsdosis auf eine Erhaltungsdosis vorteilhaft ist.

Enalapril (Aqumeldi®) als SMT adressiert den bisher ungedeckten hohen therapeutischen Bedarf an einem wirksamen und sicheren Fertigarzneimittel, das im Rahmen eines Zulassungsprozesses unmittelbar in der Zielpopulation der herzinsuffizienten Kinder geprüft wurde. Somit liegt erstmals eine kindgerechte Darreichungsform des Wirkstoffs Enalapril vor, mit einer geprüften sicheren und wirksamen Dosierungsangabe für herzinsuffiziente Kinder ab Geburt.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens sollte aus Sicht von Proveca bei einer PUMA-Zulassung insbesondere aus den oben ausgeführten bedeutsamen Therapieverbesserungen für die vulnerable pädiatrische Patientenpopulation zu einem mindestens **nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** führen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das Krankheitsbild der chronischen Herzinsuffizienz ist charakterisiert durch die mangelnde Fähigkeit des Herzens, alle Körperzellen mit ausreichend Blut und somit Sauerstoff zu versorgen, sodass der Stoffwechsel unter Belastung oder auch bereits in Ruhe nicht sichergestellt ist. Symptomatisch äußert sie sich bei Säuglingen und Kleinkindern typischerweise anhand von Tachypnoe, Dyspnoe, Tachykardie, verminderter Aktivität sowie Ess- und Wachstumsstörungen; bei älteren Kindern und Jugendlichen u. a. auch durch allgemeine Leistungseinschränkung, Belastungsintoleranz, Fatigue und Abdominalschmerzen.

Die pädiatrische Herzinsuffizienz unterscheidet sich von der Herzinsuffizienz bei Erwachsenen primär in der Ätiologie. Im Gegensatz zu den Erwachsenen, bei denen die häufigste Erkrankungsursache eine koronare Herzkrankheit oder Hypertonie ist, ist die häufigste zugrundeliegende Ursache für die Entstehung einer Herzinsuffizienz im Kindesalter ein angeborener Herzfehler (CHD: *Congenital Heart Defect*). Aber auch Myokarditis und Kardiomyopathien, insbesondere die dilatative Kardiomyopathie (DCM: *Dilated Cardiomyopathy*) sind häufige Ursachen. DCM wird meist bereits im Säuglingsalter diagnostiziert und ist eine der Hauptursachen für Herzinsuffizienz bei älteren Kindern. Gleichzeitig ist sie die häufigste Indikation zur Herztransplantation im Kindesalter.

Die Herzinsuffizienz bei Kindern kann bereits bei der Geburt auftreten (aufgrund einer fetalen Erkrankung) oder sich in jedem Stadium der Kindheit entwickeln. Sie ist eine schwerwiegende Erkrankung mit erhöhter Mortalitätsrate im Vergleich zu Kindern ohne Herzinsuffizienz, aber auch im Vergleich zu Erwachsenen mit Herzinsuffizienz. Die Herzinsuffizienz bei Kindern bedarf regelhaft einer dauerhaften medikamentösen Therapie oft bereits im frühen Kindesalter. Umso wichtiger sind eine kindgerechte Darreichungsform und eine gute Verträglichkeit mit unbedenklichem Sicherheitsprofil, da es andernfalls zu Problemen mit der Therapieadhärenz und/oder zu hohen Raten an Therapieabbrüchen kommen kann. In der klinischen Praxis ist die kindgerechte Darreichungsform mit niedriger Wirkstärke insbesondere für jüngere Kinder (0–5 Jahre) relevant, die häufig noch keine Tabletten von regulärer Größe schlucken können und präzise einstellbare, niedrige Dosierungen benötigen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Ziel der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz ist heute die Blockade der neurohumoralen Kompensationsmechanismen. Laut der S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen folgt die medikamentöse Therapie im Grundsatz den Leitlinienempfehlungen für Erwachsene mit Herzinsuffizienz, wenngleich die wissenschaftliche Datenlage für eine evidenzbasierte Therapie im Vergleich zu den Erwachsenen erheblich geringer ist. Es besteht zum Großteil eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und den in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffen.

Entsprechend den Leitlinienempfehlungen für Erwachsene wird eine Reihenfolge der Wirkstoffklassen nach klinischer Symptomatik für die Therapie der herzinsuffizienten Kinder empfohlen. Als Erstlinientherapie werden die ACEi bereits im Anfangsstadium ohne Symptome empfohlen, gefolgt von ACEi in Kombination mit Diuretika, Betarezeptorenblockern und Mineralokortikoidrezeptorantagonisten.

Aufgrund des vorwiegenden *off-label-use* fehlen Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche entweder gänzlich oder sind mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Eine inadäquate Dosierung hat für die betroffenen pädiatrischen Patienten mitunter dramatische Konsequenzen: Eine verringerte oder gar fehlende Wirksamkeit und/oder ein schlechtes Sicherheitsprofil, das von einer erhöhten Rate an unerwünschten Ereignissen über das Auftreten unbekannter unerwünschter Wirkungen bis hin zu Überdosierungen mit toxischen Wirkungen reichen kann.

Enalapril (Aqumeldi®) als SMT adressiert den bisher ungedeckten hohen therapeutischen Bedarf an einem wirksamen und sicheren Fertigarzneimittel, das im Rahmen eines Zulassungsprozesses unmittelbar in der Zielpopulation der herzinsuffizienten Kinder geprüft wurde. Somit liegt erstmals eine kindgerechte Darreichungsform des Wirkstoffs Enalapril vor, mit einer geprüften sicheren und wirksamen Dosierungsangabe für herzinsuffiziente Kinder ab Geburt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder ab Geburt bis < 18 Jahre mit Herzinsuffizienz	0–5 Jahre: 422 (380–465) (0–17 Jahre: 3.026 [2.724–3.329])
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Kinder ab Geburt bis < 18 Jahre mit Herzinsuffizienz	Kinder ab Geburt bis < 18 Jahre mit Herzinsuffizienz	Nicht quantifizierbar	0–5 Jahre: 422 (380–465) (0–17 Jahre: 3.026 [2.724–3.329])
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Kinder ab Geburt bis < 18 Jahre mit Herzinsuffizienz	0–5 Jahre: 966,01 €–12.075,11 € (0–17 Jahre: 966,01 €–38.640,36 €)
		Nach Markteinführung der 1-mg-SMT ^b : 0–5 Jahre: 927,68 €–6.049,10 € (0–17 Jahre: 927,68 €–18.553,68 €)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Proveca plant zusätzlich zu den 0,25-mg-SMT voraussichtlich im vierten Quartal 2024 eine zweite Wirkstärke (1 mg) auf den deutschen Markt zu bringen. Hierdurch wird die Versorgung der meisten pädiatrischen Patienten verbessert, da sie eine geringere Anzahl an SMTs einnehmen müssen.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Kinder ab Geburt bis < 18 Jahre mit Herzinsuffizienz	Therapie nach ärztlicher Maßgabe: Captopril (Noyada [®])	Kinder ab Geburt bis < 18 Jahre mit Herzinsuffizienz	0–5 Jahre: 3.571,23 €–7.185,48 € (0–17 Jahre: 3.571,23 €–17.108,28 €)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Enalapril (Aqumeldi®) sind in der Fach- und Gebrauchsinformation dargelegt.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit AQUMELDI sollte von einem Arzt begonnen werden, der in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Herzinsuffizienz erfahren ist.

Dosierung

Anfangs-/Testdosis

0,01 bis 0,04 mg/kg (max. 2 mg) als eine einzige Anfangsdosis.

- Vor Gabe einer Testdosis sollten der Blutdruck und die Nierenfunktion überprüft werden. Wenn der Blutdruck unter dem 5. Perzentil liegt oder das Kreatinin über dem normalen Altersgrenzwert liegt, sollte Enalapril nicht angewendet werden.
- Die Testdosis sollte bei weniger stabilen Patienten und bei Säuglingen im Alter von < 30 Tagen am unteren Ende des Bereichs liegen.
- Der Blutdruck sollte während 1 bis 2 Stunden nach der Anfangsdosis in regelmäßigen Abständen überwacht werden. Wenn der systolische Blutdruck unter dem 5. Perzentil liegt, sollte die Behandlung mit Enalapril abgebrochen und eine geeignete klinische Behandlung eingeleitet werden.

Ziel-/Erhaltungsdosis

0,15 bis 0,3 mg/kg (max. 20 mg) pro Tag in einer oder in zwei getrennten Dosen 8 Stunden nach der Testdosis. Die Dosis sollte je nach Blutdruck, Serumkreatinin und Kaliumveränderungen individuell angepasst werden.

- Wenn der systolische Blutdruck größer oder gleich dem 5. Perzentil ist und das Serumkreatinin nicht mehr als das 1,5-Fache des Ausgangswerts beträgt, ist eine Erhöhung der Enalapril-Dosis in Betracht zu ziehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Wenn der systolische Blutdruck unter dem 5. Perzentil liegt und das Serumkreatinin mehr als das 2-Fache des Ausgangswerts beträgt, sollte Enalapril abgesetzt werden.
- Wenn der systolische Blutdruck unter dem 5. Perzentil liegt und das Serumkreatinin zwischen dem 1,5-Fachen und dem 2-Fachen des Ausgangswerts liegt, sollte die Dosis von Enalapril reduziert werden.
- Wenn der systolische Blutdruck über dem 5. Perzentil liegt und das Serumkreatinin mehr als das 2-Fache des Ausgangswerts beträgt, sollte die Dosis von Enalapril herabtitriert werden.
- Wenn der systolische Blutdruck größer als oder gleich dem 5. Perzentil ist und das Serumkreatinin zwischen dem 1,5-Fachen und dem 2-Fachen des Ausgangswerts liegt, sollte die Anwendung von Enalapril mit derselben Dosis fortgesetzt werden.

Wenn der Kaliumspiegel zu einem beliebigen Zeitpunkt $\geq 5,5$ mmol/l beträgt, ist die Behandlung mit Enalapril zu unterbrechen. Sobald die Hyperkaliämie abgeklungen ist, fahren Sie mit Enalapril mit derselben oder einer niedrigeren Dosis fort. Wenn eine Hyperkaliämie erneut auftritt, wiederholen Sie die oben genannte Vorgehensweise und beginnen Sie mit einer niedrigeren Dosis. Wenn der Kaliumspiegel trotz mehrfacher Dosisverringering wiederholt über 5,5 mmol/l liegt, ist Enalapril abzusetzen.

Versäumte Dosen

Wenn eine Dosis von AQU MELDI versäumt wird, sollte die nächste Dosis wie gewohnt angewendet werden. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn eine vorherige Dosis vergessen wurde.

Besondere Patientengruppen***Nierenfunktionsstörung***

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind besondere Vorsichtsmaßnahmen zu beachten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation):

- Enalapril ist bei Kindern und Jugendlichen mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von < 30 ml/min/1,73 m² kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation)
- GFR ≥ 50 ml/min/1,73 m²: Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
- GFR ≥ 30 – < 50 ml/min/1,73 m²: Beginnen Sie mit 50 % der Einzeldosis und geben Sie eine Dosis in Abständen von 12 Stunden.
- Bei Dialyse: Beginnen Sie mit 25 % der normalen Einzeldosis und geben Sie eine Dosis in Abständen von 12 Stunden.

Die Dosis sollte in Abhängigkeit von der Wirkung auf die höchstmögliche verträgliche Dosis erhöht werden. Abhängig vom klinischen Zustand des Patienten sollten die Kreatinin- und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kaliumkonzentrationen innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der Behandlung und anschließend mindestens einmal jährlich überprüft werden.

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Leberfunktionsstörung vor. Eine Dosisanpassung wird nicht als notwendig erachtet. Diese Kinder und Jugendlichen sollten jedoch nur unter strenger Überwachung mit Enalapril behandelt werden. Die Behandlung von Kindern unter einem Alter von einem Monat mit Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Kinder im Alter von unter 30 Tagen

Die Behandlung von Säuglingen im Alter von unter 30 Tagen sollte nur mit strenger Überwachung, einschließlich Blutdruck, Serumkaliumspiegel und Nierenfunktion, erfolgen.

Art der Anwendung

Nur zum Einnehmen. Auf die Zunge oder in die Wangentasche legen und auflösen lassen. AQUMELDI kann mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

Hinweise zur Gabe von Anfangsdosen $< 0,25$ mg und im Falle einer Gabe über eine Magensonde: siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile oder einen anderen Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer, ACEi).
- Angioödem in der Anamnese im Zusammenhang mit einer früheren ACEi-Therapie.
- Erbliches oder idiopathisches Angioödem.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation).
- Die gleichzeitige Anwendung von AQUMELDI mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1 der Fachinformation).
- Kombination mit Sacubitril/Valsartan (ein Arzneimittel, das einen Neprilysin-Inhibitor enthält) aufgrund des erhöhten Risikos für ein Angioödem. AQUMELDI darf nicht innerhalb von 36 Stunden vor oder nach dem Wechsel zu oder von Sacubitril/Valsartan angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).
- Kinder und Jugendliche mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie

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 AQUMELDI 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.

Bei manchen Herzinsuffizienz-Patienten mit normalem oder niedrigem Blutdruck kann der systemische Blutdruck durch die Anwendung von AQUMELDI 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 AQUMELDI zu reduzieren und/oder das Diuretikum und/oder AQUMELDI abzusetzen.

Bei Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden und, falls erforderlich, eine intravenöse Infusion mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung erhalten. Eine vorübergehende hypotensive Reaktion ist keine Kontraindikation für die weitere Behandlung, die normalerweise problemlos durchgeführt werden kann, sobald sich der Blutdruck nach einer Volumensubstitution normalisiert hat.

Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

ACEi sollten wie alle Vasodilatoren 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.

Nierenfunktionsstörung

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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Bei einigen hypertensiven Patienten ohne offensichtliche vorbestehende Nierenerkrankung kam es zu einer Erhöhung des Harnstoff- und Kreatininspiegels im Blut, wenn Enalapril gleichzeitig mit einem Diuretikum angewendet wurde. Es kann eine Verringerung der Enalapril-Dosis und/oder ein Absetzen des Diuretikums erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). In diesen Fällen ist an eine möglicherweise zugrundeliegende Nierenarterienstenose zu denken (siehe „Renovaskuläre Hypertonie“ unten).

Renovaskuläre Hypertonie

Es besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie und Niereninsuffizienz, wenn Patienten mit beidseitiger Stenose der Nierenarterie oder Stenose der Arterie zu einer einzelnen funktionierenden Niere mit ACEi behandelt werden. Es kann ein Verlust der Nierenfunktion mit nur leichten Veränderungen des Kreatininspiegels im Serum auftreten. Bei diesen Patienten ist die Therapie unter engmaschiger medizinischer Überwachung mit niedrigen Dosen, vorsichtiger Titration und Überwachung der Nierenfunktion einzuleiten.

Leberversagen

In seltenen Fällen wurden ACEi mit einem Syndrom in Verbindung gebracht, das mit cholestatischer Gelbsucht oder Hepatitis beginnt und zu fulminanter Lebernekrose (manchmal mit letalem Ausgang) fortschreitet. Der Pathomechanismus dieses Syndroms ist unklar. Patienten, die ACEi erhalten und Gelbsucht oder einen deutlichen Anstieg der Leberenzyme entwickeln, müssen den ACEi absetzen und entsprechend behandelt werden.

Überempfindlichkeit/Angioödem

Bei Patienten, die mit ACEi, einschließlich Enalapril, behandelt wurden, wurde über Angioödem des Gesichts, der Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfs berichtet. Dies kann während der Behandlung zu jeder Zeit auftreten. In solchen Fällen muss AQUMELDI unverzüglich abgesetzt werden, und es sollte eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, um eine vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung des Patienten sicherzustellen. Auch in Fällen, in denen nur eine Schwellung der Zunge ohne Atemnot auftritt, sollten die Patienten gegebenenfalls länger beobachtet werden, da eine Behandlung mit Antihistaminika und Corticosteroiden unzureichend sein kann.

Sehr selten wurde über Todesfälle aufgrund von Angioödem mit Beteiligung des Kehlkopfes oder der Zunge berichtet. Bei Patienten mit Beteiligung der Zunge, der Glottis oder des Kehlkopfes ist mit einer Atemwegsobstruktion zu rechnen, insbesondere bei Patienten mit einer Operation der Atemwege in der Anamnese. 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.

Bei Patienten afrikanisch/afroamerikanischer Herkunft, die ACEi erhielten, wurde im Vergleich zu Patienten anderer ethnischer Herkunft eine höhere Inzidenz von Angioödem berichtet.

Patienten mit Angioödem in der Anamnese, das nicht mit einer Therapie mit ACEi in Zusammenhang steht, können während der Behandlung mit einem ACEi einem erhöhten Risiko, ein Angioödem zu entwickeln, ausgesetzt sein (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Bei Beginn der Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten, die bereits einen ACEi einnehmen, ist Vorsicht geboten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit ACEi und Neprilysin-Inhibitoren erhalten (z. B. Sacubitril, Racecadotril), besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für ein Angioödem (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Eine gleichzeitige Anwendung von ACEi und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Enalapril begonnen werden. Eine Behandlung mit Enalapril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation).

Husten

Im Zusammenhang mit der Anwendung von ACEi wurde über Husten berichtet. Typischerweise ist der Husten nicht produktiv, persistent und klingt nach Beendigung der Therapie ab. Durch ACEi induzierter Husten sollte in der Differenzialdiagnose des Hustens berücksichtigt 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 ACEi-Therapie einschließlich Enalapril beobachtet. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie schließen ein: Niereninsuffizienz, Verschlechterung der Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre), Diabetes mellitus, interkurrente Ereignisse – insbesondere Dehydratation, akute Herzdekompensation, metabolische Azidose und eine gleichzeitige Therapie mit kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparaten oder kaliumhaltiger Salzsubstitution sowie eine gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Werte führen können (z. B. Heparin, Trimethoprim-haltige Präparate wie etwa Cotrimoxazol). Die Anwendung von Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Salzsubstituten oder anderen Arzneimitteln, die das Serum-Kalium erhöhen können, kann insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einem signifikanten Kaliumanstieg führen. Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal auch letale Arrhythmien verursachen. Ist die gleichzeitige Anwendung von Enalapril mit einer der o. g. Substanzen angezeigt, sollte diese mit Vorsicht und unter regelmäßiger Überwachung der Serum-Kalium-Werte erfolgen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

AQUMELDI wird bei Kindern für andere Indikationen als Herzinsuffizienz nicht empfohlen. Bei Kindern unter einem Alter von 1 Monat ist Vorsicht geboten, da sie sehr empfindlich auf das Arzneimittel reagieren können. Es liegen kaum Daten zur Anwendung von AQUMELDI

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bei Kindern unter einem Alter von 1 Monat in den klinischen Studien vor (n = 4). Jegliche Anzeichen von unerwünschten Ereignissen und die Elektrolyte sollten engmaschig überwacht werden.

Natrium

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

Risk-Management-Plan

Es sind keine zusätzlichen risikominimierenden Aktivitäten erforderlich, die über die Angaben in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Kennzeichnung hinausgehen.

Weitere ausführliche Informationen sind Modul 3 Abschnitt 3.4 sowie der aktuellen Fach- und Gebrauchsinformation für Enalapril (Aqumeldi®) zu entnehmen.