

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enalapril (Aqumeldi®)

Proveca Pharma Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.03.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym (<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>)
ACEi	Inhibitor des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (<i>Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitor</i>)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
$C_{\max, \text{norm.}}$	Dosis- und gewichtsnormalisierte maximale Plasmakonzentration
CHD	Angeborener Herzfehler (<i>Congenital Heart Defects</i>)
CES	Carboxylesterase
DCM	Dilatative Kardiomyopathie (<i>Dilated Cardiomyopathy</i>)
EU	Europäischen Union
HF	Herzinsuffizienz (<i>Heart failure</i>)
LENA	Labeling of Enalapril from Neonates up to Adolescents
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PUMA	<i>Paediatric Use Marketing Authorisation</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SMT	Schmelztabletten
SNS	Sympathisches Nervensystem
t_{\max}	Zeit bis zur Erreichung der maximalen Plasmakonzentration
$t_{1/2}$	Eliminationshalbwertszeit
WP	LENA- <i>Work Package</i>

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.

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Enalapril
Handelsname:	Aqumeldi®
ATC-Code:	C09AA02
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18437016	EU/1/23/1717/001	0,25 mg	50 Schmelztabletten
18437022	EU/1/23/1717/002	0,25 mg	100 Schmelztabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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“ [1].

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 [1-4].

Im folgenden Abschnitt werden der pathophysiologische Mechanismus der Herzinsuffizienz und der Wirkmechanismus von Enalapril dargestellt.

Zugrundeliegender pathophysiologischer Mechanismus der Herzinsuffizienz

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 [4-9].

Symptomatisch äußert sich die Herzinsuffizienz 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 [4-9] (für Details siehe Modul 3).

Hämodynamisch zeigt sich die mangelnde Fähigkeit des Herzens in einem verringerten Herzzeitvolumen, auch *cardiac output* (Blutmenge, die das Herz pro Zeiteinheit [in der Regel pro Minute] pumpt), das pathophysiologisch zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems (SNS) und des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS) führt [4].

Die Aktivierung des SNS erhöht die Herzfrequenz, die Kontraktilität des Herzens und die Vasokonstriktion (Gefäßverengung). Diese Mechanismen unterstützen das Herz als vorübergehende Kompensation bei beginnender Schwächung des Herzmuskels [5].

Das RAAS ist ein Multikomponentensystem zur Regulierung des Salz- und Wasserhaushalts und stellt somit eines der wichtigsten blutdruckregulierenden Systeme des Körpers dar [10, 11]. Die Aktivierung des RAAS erfolgt über die Freisetzung des Renins aus dem sogenannten juxtaglomerulären Apparat der Niere, das als Reaktion auf eine Abnahme des Blutdrucks, eine Abnahme der Natriumkonzentration oder eine Aktivierung des SNS freigesetzt wird. Renin spaltet als Aspartatprotease das in der Leber gebildete Angiotensinogen in Angiotensin I. Angiotensin I wird durch das Angiotensin-konvertierende Enzym (ACE) in das biologisch aktive Angiotensin II überführt.

Angiotensin II wirkt vasokonstriktorisch und erhöht damit den Blutdruck und den glomerulären Filtrationsdruck. Zusätzlich führt Angiotensin II zu einer gesteigerten Sekretion von Aldosteron, einem wichtigen Vermittler der Natrium- und Wasserretention [10].

Während diese Kompensationsmechanismen das Herz kurzzeitig durch Erhöhung der Herzfrequenz und -kontraktilität sowie durch Vasokonstriktion unterstützen können, führen sie bei andauernder Aktivierung zur Hypertrophie und Apoptose von Kardiomyozyten und haben einen profibrotischen Effekt auf das Herzgewebe, wodurch es zu einer pathologischen Umgestaltung des Myokardgewebes und einer beschleunigten Progression der myokardialen Dysfunktion kommt [4, 5, 7, 10, 12].

Ziel der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz ist heute die Blockade der neurohumoralen Kompensationsmechanismen [2, 4]. Aus diesem Grund nehmen in der medikamentösen Therapie Wirkstoffe eine zentrale Rolle ein, die das RAAS blockieren, darunter insbesondere ACE-Inhibitoren (ACEi), zu denen auch der hier betrachtete Wirkstoff Enalapril gehört.

Wirkmechanismus von Enalapril

Bei Enalapril (auch bekannt als MK421) handelt es sich um ein inaktives Ethylester-Prodrug, dessen pharmakologische Wirkung durch den aktiven Metaboliten Enalaprilat (auch bekannt als MK422) vermittelt wird. Enalaprilat hemmt ACE, eine Schlüsselkomponente des RAAS. Dies führt zu einer verminderten Bildung des biologisch aktiven Angiotensin II und damit zu einer peripheren Vasodilatation (Gefäßerweiterung). Zugleich führt die verminderte Bildung von Angiotensin II zu einer geringeren Sekretion von Aldosteron, und damit zu einer geringeren Natrium- und Wasserretention. Diese beiden Mechanismen senken zum einen den Blutdruck und zum anderen die Vor- und Nachlast des Herzens [13-15].

Der Wirkmechanismus von Enalapril beruht daher in erster Linie auf der Unterdrückung des RAAS, dem zentralen Pathomechanismus der Herzinsuffizienz. Darüber hinaus hat Enalapril eine weitere Wirkung auf das Kininsystem. Da ACE identisch mit der Kininase II ist, blockieren ACEi die Kininase II zusätzlich und reduzieren so den Abbau von Bradykinin, einem u. a. stark vasodilatatorisch wirkenden Peptid [1, 5, 12, 13, 16].

Enalapril steht damit für eine breite therapeutische Anwendung zur Verfügung [1, 3]. Bei Erwachsenen ist Enalapril (nicht Aqumeldi®) zugelassen für die Behandlung der Hypertonie, der symptomatischen Herzinsuffizienz und der Prävention der symptomatischen Herzinsuffizienz. Bei Kindern hingegen wird Enalapril (nicht Aqumeldi®) lediglich für die Indikation Hypertonie empfohlen, da zur Anwendung von Enalapril (nicht Aqumeldi®) bei Kindern über 6 Jahre mit Hypertonie begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vorliegen. Zu den anderen Indikationen gibt es keine belastbaren Daten. Hinzu kommt, dass pädiatrische Patienten für die Anwendung von Enalapril (nicht Aqumeldi®) in der Lage sein müssen Tabletten zu schlucken und ein Körpergewicht von 20 kg erreicht haben müssen [3].

Das im Rahmen des *Seventh Framework Programme* von der Europäischen Union (EU) geförderte Projekt „*Labeling of Enalapril from Neonates up to Adolescents*“ (LENA) verdeutlicht den hohen therapeutischen Bedarf nach einem speziell für Kinder geeigneten, wirksamen und sicheren Enalapril-haltigen Arzneimittel [17]. Ziel des LENA-Projekts war es, den von der *EMA Paediatric Working Party* priorisierten, nicht mehr patentgeschützten Wirkstoff Enalapril in einer altersgerechten Darreichungsform für Kinder ab Geburt bis hin zu Jugendlichen zu entwickeln.

Die Bedeutung von Enalapril als Wirkstoff aus der Gruppe der ACEi wird zusätzlich dadurch unterstrichen, dass sich Enalapril neben Captopril (Noyada®) auf der Liste der notwendigen Kinderarzneimittel gemäß § 35 Abs. 5a SGB V befindet. 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 [18].

Enalapril (Aqumeldi®) als Schmelztabletten (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.

Pharmakodynamische Eigenschaften von Enalapril (Aqumeldi®)

Es wird angenommen, dass nicht nur der Wirkmechanismus von Enalapril, sondern auch seine pharmakodynamischen Eigenschaften bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ähnlich sind. Jedoch lagen vor der Durchführung des LENA-Projekts keine belastbaren pharmakodynamischen (PD) oder pharmakokinetischen (PK) Daten bei Kindern vor.

Bei erwachsenen Patienten mit Herzinsuffizienz unter Therapie mit Digitalis und Diuretika führte die Behandlung mit Enalapril (nicht Aqumeldi®) (oral oder intravenös) zu einer Abnahme des peripheren Widerstandes und des Blutdrucks. Das Herzzeitvolumen nahm zu; die Herzfrequenz, die bei herzinsuffizienten Patienten normalerweise erhöht ist, dagegen nahm ab. 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 (nicht Aqumeldi®) die Progression der Dilatation (Vergrößerung) des Herzens und der Herzinsuffizienz [3]. Die klinische Wirksamkeit und der Nutzen von Enalapril (nicht Aqumeldi®) bei Erwachsenen mit chronischer Herzinsuffizienz wurde ebenfalls in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien anhand patientenrelevanter Endpunkte, wie Mortalität und Hospitalisierung gezeigt [19-21]. Die ACEi wie z. B. Enalapril (nicht Aqumeldi®) gelten daher in den nationalen und internationalen Leitlinien als Erstlinientherapie der chronischen Herzinsuffizienz [2, 6, 22].

Die Therapieempfehlungen der deutschen S2k-Leitlinie für chronische Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen beruhen hauptsächlich auf den Empfehlungen für Erwachsene [4, 23]. Hierbei geht die Leitlinie implizit von einer Übertragbarkeit der Wirksamkeit von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche aus.

Die explorative PD von Enalapril (Aqumeldi®) wurde bei Kindern mit Herzinsuffizienz in zwei klinischen zulassungsbegründenden Phase-II/III-Studien untersucht: 32 Kinder im Alter von 1 Monat bis < 12 Jahren mit dilatativer Kardiomyopathie (*Dilated Cardiomyopathy, DCM*) (WP08) und 70 Kinder ab Geburt bis < 6 Jahren mit angeborenem Herzfehler (*Congenital Heart Defects, CHD*) (WP09) (für Details siehe Modul 4).

Bei den Patienten mit DCM stieg die Verkürzungsfraction (*Shortening Fraction*) mittels Echokardiografie bei allen Patienten leicht, aber signifikant von $22,3 \pm 7,3 \%$ auf $25,1 \pm 7,8 \%$ ($p < 0,05$, t-Test) an, was eine Verbesserung des kardialen Zustands der Patienten in allen Altersgruppen widerspiegelt. Bei den Patienten mit CHD blieb die Verkürzungsfraction während des Studienzeitraums nahezu gleich. Die Durchschnittswerte zu Studienbeginn und Studienende lagen bei 38,7 % bzw. 38,5 %.

Die Auswirkungen auf das RAAS zeigten sich in einem Anstieg der Renin-Konzentration, Plasma-Renin-Aktivität und Angiotensin I-Konzentration zu Studienende im Vergleich zu den Werten vor der Erstdosiseinnahme. Die Aldosteron-Konzentrationen waren 4 Stunden nach Einnahme von Enalapril (Aqumeldi®) gesunken, und waren es auch noch zum Studienende. Es ist unwahrscheinlich, dass die beobachteten Veränderungen auf einen natürlichen Krankheitsverlauf oder reifungsabhängige Veränderungen des RAAS zurückzuführen sind. Die beobachteten Veränderungen im Verlauf der Enalapril (Aqumeldi®)-Behandlung entsprechen der erwarteten Wirkung einer ACE-Inhibierung [1].

Pharmakokinetische Eigenschaften von Enalapril (Aqumeldi®)

Resorption

Die Resorption von oral eingenommenem Enalapril (Aqumeldi®) erfolgt rasch und dessen Hydrolyisierung zum aktiven Metaboliten Enalaprilat ist weitgehend. Dementsprechend lag die dosis- und gewichtsnormalisierte maximale Plasmakonzentration ($C_{\max, \text{norm.}}$) bei den pädiatrischen Patienten mit DCM für Enalapril bei 203 ng/ml/mg*kg und für Enalaprilat bei 155 ng/ml/mg*kg. Die Zeit bis zur Erreichung der maximalen Plasmakonzentration (t_{\max}) lag bei 1,7 Stunden für Enalapril und bei 4,6 Stunden für Enalaprilat nach Einnahme der SMT. Bei

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

den pädiatrischen Patienten mit CHD lag $C_{\max, \text{norm}}$ für Enalapril bei 274 ng/ml/mg*kg und für Enalaprilat bei 178 ng/ml/mg*kg. T_{\max} lag bei 1,8 Stunden für Enalapril und bei 6,3 Stunden für Enalaprilat nach Einnahme der SMT [1].

Es wird davon ausgegangen, dass die Aufnahme von Enalapril (Aqumeldi®) SMT durch Lebensmittel nicht beeinträchtigt wird [1].

Verteilung

Wie bereits bei den Erwachsenen beschrieben, liegt im Bereich der therapeutisch relevanten Konzentrationen die Plasmaproteinbindung von Enalaprilat beim Menschen nicht über 60 % [1].

Biotransformation

Es gibt keine Hinweise auf eine signifikante Verstoffwechslung von Enalapril jenseits der Umwandlung zu Enalaprilat [1].

Elimination

Enalapril wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Die Hauptbestandteile im Urin sind Enalaprilat, das ca. 40 % der Dosis ausmacht, und unverändertes Enalapril (ca. 20 %). Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) für Enalapril (Aqumeldi®) bei Erwachsenen lag bei 0,77 h (Standardabweichung [SD]: 0,11 h) und die orale Clearance (CL/F) lag bei 87,54 L/h (SD: 33,45 L/h). Bei Kindern lag $t_{1/2}$ für Enalapril (Aqumeldi®) bei 1,67 h und für Enalaprilat bei 21,66 h [1].

Fazit

Im Anwendungsgebiet der chronischen Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen besteht auch in Bezug auf bereits *off-label* eingesetzte Wirkstoffe – insbesondere ACEi – ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf nach Fertigarzneimitteln mit einer kindgerechten Darreichungsform, für die belastbare PK/PD-Daten in der pädiatrischen Population vorliegen und die im Rahmen eines Zulassungsprozesses in der Zielpopulation geprüft wurden.

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.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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.	nein	15.11.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der aktuellen Fachinformation zu Aqumeldi[®] mit dem Stand November 2023 entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine weiteren Anwendungsgebiete	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die administrativen Angaben zum Arzneimittel sowie die Angaben zum Zulassungsstatus stammen aus der Fachinformation zu Aqumeldi®.

Für die Beschreibung des Wirkmechanismus von Enalapril und der Besonderheiten von Enalapril (Aqumeldi®) wurden Informationen aus der Fachinformation und Publikationen aus einer orientierenden Literaturrecherche herangezogen.

Alle verwendeten Quellen sind im Text zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Proveca Pharma Limited (2023): AQUMELDI 0,25 mg Schmelztabletten; Fachinformation. Stand: November 2023 [Zugriff: 07.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2023): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung. Version 4.0. [Zugriff: 07.02.2024]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>.
3. Organon Healthcare GmbH (1995): XANEF®; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 07.02.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Rickers C, Lärer S, Diller GP, Janousek J, Hoppe U, Mir TS, et al. (2015): S2k-Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter. [Zugriff: 07.02.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-0061_S2k_Chronische_Herzinsuffizienz_Kinder_Jugendliche_2015-10-abgelaufen.pdf.
5. Das BB (2018): Current State of Pediatric Heart Failure. Children; 5(7):88.
6. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, Addonizio L, Burch M, Chrisant M, et al. (2014): The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. ISHLT Guidelines; 33(9):888-909.
7. Masarone D, Valente F, Rubino M, Vastarella R, Gravino R, Rea A, et al. (2017): Pediatric Heart Failure: A Practical Guide to Diagnosis and Management. Pediatr Neonatol; 58(4):303-12.
8. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, McGillion M, Barbosa N, Chan C, et al. (2013): Presentation, Diagnosis, and Medical Management of Heart Failure in Children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. Can J Cardiol; 29(12):1535-52.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

9. Hsu DT, Pearson GD (2009): Heart Failure in Children: Part I: History, Etiology, and Pathophysiology. *Circ Heart Fail*; 2(1):63-70.
10. Ma TK, Kam KK, Yan BP, Lam YY (2010): Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status. *Br J Pharmacol*; 160(6):1273-92.
11. Schmitt R (2022): Blockierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems: Einfluss auf die Progression der chronischen Nierenerkrankung. *Nephrologe*; 17(1):26-33.
12. Das BB, Moskowitz WB, Butler J (2021): Current and Future Drug and Device Therapies for Pediatric Heart Failure Patients: Potential Lessons from Adult Trials. *Children*; 8(5):322.
13. Smeets NJL, Schreuder MF, Dalinghaus M, Male C, Lagler FB, Walsh J, et al. (2020): Pharmacology of enalapril in children: a review. *Drug Discovery Today*; 25(11):1957-70.
14. Brunner DB, Desponds G, Biollaz J, Keller I, Ferber F, Gavras H, et al. (1981): Effect of a new angiotensin converting enzyme inhibitor MK 421 and its lysine analogue on the components of the renin system in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*; 11(5):461-7.
15. Todd PA, Goa KL (1992): Enalapril. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in hypertension. *Drugs*; 43(3):346-81.
16. Gross DM, Sweet CS, Ulm EH, Backlund EP, Morris AA, Weitz D, et al. (1981): Effect of N-[(S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]-L-Ala-L-Pro and its ethyl ester (MK-421) on angiotensin converting enzyme in vitro and angiotensin I pressor responses in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*; 216(3):552-7.
17. LENA consortium (2019): Final Report Summary - LENA (Labeling of Enalapril from Neonates up to Adolescents) - EU Grant Agreement FP7 - 602295. [Zugriff: 16.11.2023]. URL: <https://cordis.europa.eu/docs/results/602/602295/final1-lena-602295-final-report-publishable-summary-v1-0.pdf>.
18. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2024): Liste der notwendigen Kinderarzneimittel gemäß § 35 Abs. 5a SGB V gem. Bekanntmachung BAnz AT 11.01.2024 B5 vom 11.01.2024. [Zugriff: 08.02.2024]. URL: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Lieferengpaesse/ALBVVG/_node.html.
19. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN (1991): Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*; 325(5):293-302.
20. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Jr., Cohn JN (1992): Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*; 327(10):685-91.
21. The Consensus Trial Study Group (1987): Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*; 316(23):1429-35.
22. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. (2021): 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*; 42(36):3599-726.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-192.