

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Baroprine 10 mg/20 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

10 mg Enalaprilmaleat

20 mg Nitrendipin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette Baroprine 10 mg/20 mg enthält 63,58 mg Laktose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Die Tabletten sind gelb, länglich und bikonvex mit der Prägung „E/N“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von essenzieller arterieller Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck mit Enalapril bzw. Nitrendipin als Monotherapie nicht hinreichend kontrolliert wird (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Unter Umständen ist eine individuelle Dosistitration mit den einzelnen Bestandteilen zu empfehlen.

Falls klinisch angemessen, kann ein direkter Wechsel von der Monotherapie zur fixen Kombination in Betracht gezogen werden.

Dosierung:

Erwachsene einschließlich älterer Patienten

Die empfohlene Dosierung beträgt eine Tablette täglich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Baroprine ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe 4.3).

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion sind – als Monotherapie angewendet – weder Enalapril noch Nitrendipin kontraindiziert; hinsichtlich der Anwendung von Baroprine bei derartigen Patienten liegen jedoch keine Erfahrungen vor. Falls Baroprine bei diesen Patienten angezeigt ist, sollte es mit Vorsicht angewendet werden (siehe 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Baroprine ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) sowie bei Hämodialyse-Patienten kontraindiziert (siehe 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Da über die Anwendung von Baroprine bei Kindern und Jugendlichen keine Angaben vorliegen, soll das Arzneimittel nicht an diese Patientengruppe verabreicht werden.

Art der Anwendung:

Die Tabletten sollen mit einer ausreichenden Menge Wasser im Ganzen geschluckt, nicht zerbrochen oder zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

Baroprine darf in folgenden Fällen nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegenüber Enalapril, Nitrendipin oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Patienten mit anamnestisch bekanntem angioneurotischem Ödem infolge einer früheren Therapie mit ACE-Hemmern (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*) sowie hereditärem/idiopathischem angioneurotischem Ödem
- Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.6)
- bei Patienten mit hämodynamisch instabilen Zuständen, insbesondere Herz-Kreislauf-Schock, akuter Herzinsuffizienz, akutem Koronarsyndrom, akutem Schlaganfall
- bei Patienten mit Nierenarterienstenose (beidseitig oder bei Einzelniere)
- bei Patienten mit hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose und hypertropher Kardiomyopathie
- bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) und Hämodialyse-Patienten
- bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung
- Die gleichzeitige Anwendung von Baroprine mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Baroprine 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

Angioödem

Insbesondere während der ersten Behandlungswochen können bei Patienten unter ACE-Hemmern Angioödem der Extremitäten, des Gesichts, der Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis oder des Larynx auftreten. Jedoch kann es in seltenen Fällen nach Langzeitbehandlung mit einem ACE-Hemmer zu schweren Angioödem kommen. Die Behandlung muss sofort abgebrochen werden.

Angioödem mit Zungen-, Stimmritzen- und/oder Kehlkopfbeteiligung können lebensbedrohlich sein. Dies erfordert das Einleiten einer Notfallbehandlung. Die Betroffenen sind ins Krankenhaus einzuweisen und über einen Zeitraum von mindestens 12 bis 24 Stunden ärztlich zu überwachen. Eine Entlassung darf erst dann erfolgen, wenn die Symptome vollständig abgeklungen sind.

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 Baroprine begonnen werden. Eine Behandlung mit Baroprine 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.

Neutropenie/Agranulozytose

Unter Therapie mit ACE-Hemmern wurden Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Neutropenie ist bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, bei denen keine weiteren komplizierenden Faktoren vorliegen, selten. Enalapril ist bei Patienten mit dem Gefäßsystem betreffenden Kollagenosen, Patienten unter immunsuppressiver Therapie, Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid bzw. bei Vorliegen einer Kombination dieser komplizierenden Faktoren mit äußerster Vorsicht anzuwenden, insbesondere wenn bereits eine Einschränkung der Nierenfunktion besteht. Wird Baroprine bei solchen Patienten eingesetzt, ist eine regelmäßige Kontrolle des weißen Differentialblutbildes angebracht. Sämtliche Patienten sollen angewiesen werden, während der Behandlung alle Infektionszeichen zu berichten. Bei Nachweis von bzw. Verdacht auf Neutropenie (Neutrophile unter $1000/\text{mm}^3$) ist Baroprine abzusetzen.

Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion soll diese insbesondere in den ersten Wochen einer Behandlung mit ACE-Hemmern überwacht werden. Bei Patienten mit aktiviertem Renin-Angiotensin-System wird zur Vorsicht geraten.

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance über 30 ml/min; Kreatinin im Serum ≤ 3 mg/ml) braucht die Dosis nicht titriert zu werden, die Nierenfunktion soll jedoch überwacht werden.

Bei einigen Patienten kann eine zu Beginn der Behandlung mit einem ACE-Hemmer auftretende Hypotonie zu einer geringfügigen weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Unter derartigen Umständen wurden Fälle von im Allgemeinen reversibler akuter Niereninsuffizienz berichtet.

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Baroprine bei Patienten nach kürzlich erfolgter Nierentransplantation vor.

Proteinurie

Bei Patienten mit bestehender Nierenfunktionseinschränkung kann es in seltenen Fällen zu einer Proteinurie kommen. Bei Patienten mit klinisch relevanter Proteinurie (mehr als 1 g/Tag) darf Baroprine nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter regelmäßiger Überwachung der klinischen und laborchemischen Parameter angewendet werden.

Einschränkung der Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Leberfunktion sind – als Monotherapie angewendet – weder Enalapril noch Nitrendipin kontraindiziert; hinsichtlich der Anwendung von Baroprine bei derartigen Patienten liegen jedoch keine Erfahrungen vor. Falls Baroprine bei diesen Patienten angezeigt ist, soll es mit Vorsicht angewendet werden. Baroprine ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung kontraindiziert (siehe 4.3).

Die Elimination von Nitrendipin kann infolge einer Leberinsuffizienz insbesondere bei älteren Patienten verlangsamt sein, was zu unerwünschter Hypotonie führen kann.

Da in Einzelfällen ein mit cholestatischem Ikterus beginnendes und zur Lebernekrose mit tödlichem Ausgang fortschreitendes Syndrom beschrieben wurde, muss bei Auftreten von Ikterus oder einem ausgeprägten Anstieg der Leberenzyme die Behandlung abgebrochen und eine ärztliche Überwachung der Patienten eingeleitet werden.

Renovaskuläre Hypertonie / Nierenarterienstenose (siehe 4.3)

Bei Patienten mit renovaskulärer Hypertonie und bestehender beidseitiger oder einseitiger (bei Einzelniere) Nierenarterienstenose besteht infolge der Einnahme von ACE-Hemmern ein erhöhtes Risiko eines starken Blutdruckabfalls und einer Niereninsuffizienz. Der Verlust der Nierenfunktion kann mit nur leichten Veränderungen der Serum-Kreatinin-Werte einhergehen, selbst bei Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose.

Serumkalium

ACE-Hemmer können insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Herzinsuffizienz zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Daher wird die Anwendung kaliumsparender Diuretika oder Gabe von Kaliumsupplementen nicht empfohlen. Ist jedoch die gleichzeitige Gabe der oben genannten Wirkstoffe notwendig, muss die Serumkaliumkonzentration überwacht werden.

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).

Hypotonie

Baroprine kann in bestimmten Fällen orthostatische Hypotonie hervorrufen. Dieses Risiko ist bei Patienten, bei denen eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems vorliegt – beispielsweise Volumen- bzw. Salzverlust infolge der Anwendung von Diuretika, salzarmer Kost, Hämodialyse, Durchfall oder Erbrechen –, sowie bei Patienten mit einer Funktionseinschränkung des linken Ventrikels oder renovaskulärer Hypertonie erhöht. Bei diesen Patienten muss zuerst der Volumen- bzw. Salzverlust korrigiert werden. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit oder ohne assoziierte Nierenfunktionseinschränkung kann es zu symptomatischer Hypotonie kommen. Das Auftreten von Hypotonie ist in dieser Patientengruppe wahrscheinlicher bei Vorliegen einer hochgradigen Herzinsuffizienz, bei Erhalt hoher Dosen von Schleifendiuretika sowie bei Vorliegen von Hyponatriämie oder

eingeschränkter Nierenfunktion. Diese Patienten sollen zu Beginn der Behandlung engmaschig überwacht werden. Auch bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulären Krankheiten, bei denen es aufgrund eines übermäßigen Blutdruckabfalls zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall kommen kann, ist besondere Vorsicht geboten. Bei Auftreten von Hypotonie soll der Patient in der Dekubitus-Position gelagert werden und falls notwendig intravenös isotonische Kochsalzlösung erhalten. Ein transienter Blutdruckabfall stellt keine Kontraindikation für die Fortsetzung der Behandlung mit Baroprine dar; im Allgemeinen verursacht das Arzneimittel keine Probleme, wenn zirkulierendes Volumen und Blutdruck wiederhergestellt sind.

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.

Obstruktion des Ausflusstrakts

Bei Patienten mit einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts sollen ACE-Hemmer vorsichtig eingesetzt werden. Enalaprilmaleat ist bei einer hämodynamisch relevanten Obstruktion kontraindiziert (siehe 4.3).

Husten

In Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Es handelt sich um einen nicht-produktiven, persistierenden Husten, der nach Abbrechen der Behandlung abklingt.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Enalaprilmaleat nicht empfohlen.

Dialysepatienten

Bei gleichzeitiger Anwendung von Baroprine und Poly(acrylonitril, Natrium-2-methylallylsulfonat)-high-flux-Membranen (z. B. „AN 69“) im Rahmen einer Dialysebehandlung besteht die Gefahr, dass innerhalb weniger Minuten nach Beginn der Hämodialyse anaphylaktoide Reaktionen wie Gesichtsschwellung, Hautrötung, Hypotonie und Dyspnoe auftreten. Diese Kombination muss daher vermieden werden. Baroprine ist bei Dialysepatienten kontraindiziert (siehe 4.3).

Anaphylaktoide Reaktionen während LDL-Apherese / während Hymenoptera-Desensibilisierung

Während einer LDL-(Low-density-Lipoprotein-)Apherese mit Dextransulfat können unter der Anwendung eines ACE-Hemmers lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen auftreten. Während einer spezifischen Immuntherapie (Desensibilisierung) gegen Insektengift (z. B.

Bienen-, Wespenstich) und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers können ebenfalls anaphylaktoide Reaktionen (z. B. Blutdruckabfall, Atemnot, Erbrechen, allergische Hautreaktionen) auftreten, die in einigen Fällen lebensbedrohlich sein könnten. Falls eine LDL-Apherese bzw. spezifische Immuntherapie (Desensibilisierung) gegen Insektengift notwendig ist, muss der ACE-Hemmer vorübergehend durch andere Arzneimittel gegen Hypertonie bzw. Herzinsuffizienz ersetzt werden.

Chirurgische Eingriffe / Narkose

Bei Patienten, die einem größeren chirurgischen Eingriff bzw. einer Narkose mit blutdrucksenkenden Wirkstoffen unterzogen werden, blockiert Enalapril die durch die kompensatorische Reninfreisetzung induzierte Bildung von Angiotensin II. Falls in derartigen Fällen eine möglicherweise auf diesen Mechanismus zurückzuführende Hypotonie auftritt, sollte der Blutdruckabfall durch Erhöhung des Plasmavolumens korrigiert werden.

Fruchtbarkeit

In vereinzelt Fällen von In-vitro-Fertilisation wurden reversible biochemische Veränderungen in den Köpfen der Spermatozoen, die mit Funktionsänderungen einhergingen, mit Kalziumantagonisten wie Nitrendipin in Verbindung gebracht. Bei Männern sind Fälle von wiederholter fehlgeschlagener Vaterschaft im Rahmen einer In-vitro-Fertilisation bekannt. Wird keine andere Erklärung gefunden, müssen Kalziumantagonisten als mögliche Ursache angesehen werden.

Schwangerschaft

Die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt, außer eine Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer wird als unbedingt notwendig angesehen. Sobald eine Schwangerschaft diagnostiziert wurde, sollte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.6)

Ethnische Unterschiede

Wie auch andere ACE-Hemmer ist Enalapril, ein Bestandteil der fixen Dosiskombination, bei Patienten schwarzer Hautfarbe anscheinend weniger wirksam als bei nicht-schwarzen Patienten – möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz niedriger Reninspiegel bei Hochdruckpatienten aus der schwarzen Bevölkerungsgruppe.

Warnhinweise zu den Hilfsstoffen

Patienten mit seltener erblicher Galactoseintoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollen dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von Baroprine kann durch andere blutdrucksenkende Arzneimittel wie Diuretika, Betablocker oder alpha-adrenerge Blocker wie Prazosin verstärkt werden.

Des Weiteren sind folgende Wechselwirkungen mit den Bestandteilen des Präparats möglich:

Enalaprilmaleat

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 Abschnitt 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).

Kombinationen, die mit Vorsicht anzuwenden sind:

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel
ACE-Hemmer vermindern den durch Diuretika verursachten Kaliumverlust. Kaliumsparende Diuretika, Kaliumgaben und andere Arzneimittel, welche die Serumkaliumspiegel möglicherweise erhöhen (z. B. Heparin), können additive Wirkungen auf den Kaliumgehalt im Serum ausüben, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Falls die gleichzeitige Anwendung derartiger Mittel wegen nachgewiesener Hypokaliämie angezeigt ist, sollen sie vorsichtig und unter engmaschiger Überwachung des Serumkaliumspiegels eingesetzt werden (siehe 4.4).

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Baroprine 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 Baroprine 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 Baroprine mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

Lithium

Eine Kombination von Enalapril mit Lithium wird wegen des Risikos eines starken Anstiegs der Lithiumspiegel im Serum mit schweren neurotoxischen Wirkungen nicht empfohlen. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Lithiumsalzen sind die Lithiumkonzentrationen im Serum engmaschig zu überwachen.

Nichtsteroidale Antiphlogistika

Nichtsteroidale Antiphlogistika und ACE-Hemmer bewirken additiv einen Anstieg des Kaliumgehalts im Serum, während die Nierenfunktion abnehmen kann. Bei Verabreichung an ältere und/oder dehydrierte Patienten kann diese Kombination zu akuter Niereninsuffizienz durch direkte Wirkung auf die glomeruläre Filtration führen. Darüber hinaus kann eine gleichzeitige Behandlung die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern vermindern.

Orale Antidiabetika

Die Anwendung von Enalapril kann die blutzuckersenkende Wirkung dieser Substanzen verstärken; daher soll die Überwachung der Blutglukose intensiviert werden.

Baclofen

Es kann die blutdrucksenkende Wirkung verstärken. Falls notwendig soll der Blutdruck überwacht und die Dosis titriert werden.

Antipsychotika

Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel kann zu orthostatischer Hypotonie führen.

Antidepressiva

Die gleichzeitige Anwendung mit trizyklischen Antidepressiva kann zu orthostatischer Hypotonie führen.

Allopurinol, Zytostatika, Immunsuppressiva, systemische Kortikosteroide, Procainamid
Sie können Leukopenie verursachen.

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.

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).

Kombinationen, deren Einsatz abgewogen werden muss:

Amifostin

Verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung.

Nitrendipin

Cimetidin und Ranitidin

Cimetidin und – in geringerem Maße – Ranitidin können die Nitrendipin-Spiegel im Plasma erhöhen; die klinische Bedeutung dieser Wirkung ist jedoch nicht bekannt.

Digoxin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Enalapril und Digoxin wurden keine Anzeichen für klinisch signifikante unerwünschte Wechselwirkungen beobachtet. Die gleichzeitige Anwendung von Nitrendipin und Digoxin kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Digoxin führen. Daher soll auf Symptome einer Digoxin-Überdosierung geachtet und ggf. der Digoxin-Plasmaspiegel überwacht werden.

Muskelrelaxanzien

Die Anwendung von Nitrendipin kann die Dauer und Intensität der Wirkungen von Muskelrelaxanzien wie Pancuronium verstärken.

Grapefruitsaft hemmt den oxidativen Abbau von Nitrendipin. Die aus einer gleichzeitigen Einnahme resultierende höhere Plasmakonzentration von Nitrendipin kann zu einer verstärkten Blutdrucksenkung durch das Präparat führen.

Nitrendipin wird durch das Zytochrom-P450-3A4-System metabolisiert, das in der Darmschleimhaut und in der Leber lokalisiert ist. Wirkstoffe, die dieses Enzymsystem induzieren, wie beispielsweise Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin) und Rifampicin, können zu einer starken Abnahme der Bioverfügbarkeit von Nitrendipin führen. Wirkstoffe, die dieses Enzymsystem hemmen (z. B. antimykotische Imidazole wie Itraconazol und andere), können einen Anstieg der Nitrendipin-Konzentrationen im Plasma bewirken.

Betablocker

Nitrendipin und Betablocker weisen synergetische Wirkungen auf. Dies ist möglicherweise von besonderer Bedeutung bei Patienten, bei denen sympathische Gefäßreaktionen im Fall zusätzlicher Behandlung mit einem Betablocker nicht kompensiert werden konnten; daher ist Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer während des zweiten oder dritten Trimesters foetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen wie Nierenversagen, Hypotension, Hyperkaliämie auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3). Ein Oligohydramnion, vermutlich als Ausdruck einer verminderten fötalen Nierenfunktion, ist aufgetreten und kann zu Kontrakturen der Extremitäten, kraniofazialen Fehlbildungen und hypoplastischer Lungenentwicklung führen.

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

Stillzeit

Begrenzte pharmakokinetische Daten zeigen eine niedrige Konzentration in der Muttermilch (siehe Abschnitt 5.2.). Obwohl diese Konzentrationen klinisch irrelevant scheinen, wird die Einnahme von Baroprine während der Stillzeit bei Frühgeborenen und in den ersten Wochen nach der Geburt aufgrund des hypothetischen Risikos von Herz- und

Nierenbeeinträchtigungen und aufgrund mangelnder klinischer Erfahrung nicht empfohlen. Die Einnahme von Baroprine bei stillenden Müttern älterer Säuglinge kann in Betracht gezogen werden wenn diese Behandlung für die Mutter unumgänglich ist und das Kind auf jegliche Nebenwirkungen untersucht wird.

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

Die Anwendung von Baroprine kann bestimmte unerwünschte Reaktionen nach sich ziehen, welche das Reaktionsvermögen herabsetzen und die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Arzneimittelwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol. Daher wird zur Vorsicht geraten, bis ein zufrieden stellendes Ansprechen auf das Arzneimittel erreicht wurde.

4.8 Nebenwirkungen

Die nach Anwendung von Baroprine beobachteten Nebenwirkungen sind vergleichbar mit den jeweils für die einzelnen Bestandteile beschriebenen Nebenwirkungen.

Bei der Auflistung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen (häufig) sind: Hautrötung, Ödem, Kopfschmerzen und Husten.

Gelegentliche Nebenwirkungen umfassen Schwindel, Tachykardie, erythematösen Hautausschlag, Übelkeit, Dyspepsie und Hypotonie.

Sehr selten: In klinischen Prüfungen wurden Einzelfälle von Asthenie, Hypothermie, Palpitationen, peripherer Ischämie, Hämaturie, Pharyngitis, Tracheitis, Dyspnoe, aufgeblähtem Bauch, Anstieg der Leberenzyme, Hypokaliämie, Somnolenz, Parästhesien, Tremor und Krämpfen, die möglicherweise mit der Anwendung von Baroprine in Zusammenhang standen, berichtet.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden mit der Anwendung der beiden Wirkstoffe in einer Monotherapie in Verbindung gebracht.

Enalaprilmaleat

Herz-Kreislauf:

Gelegentlich: Insbesondere zu Behandlungsbeginn sowie bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel, Herzinsuffizienz, schwerer bzw. renaler Hypertonie, jedoch ebenso nach einer Dosiserhöhung von Enalaprilmaleat und/oder Diuretika können Hypotonie

und/oder Orthostase mit Symptomen wie Schwindel, Schwächegefühl und Sehstörungen, selten auch mit Synkope auftreten.

In Einzelfällen: In Zusammenhang mit einem verstärkten Blutdruckabfall: Tachykardie, Palpitationen, Herzrhythmusstörungen, Vorhofbradykardie, Vorhofflimmern, Schmerzen im Brustkorb, Angina pectoris, Myokardinfarkt, TIA, zerebrovaskulärer Insult. Herzstillstand, Embolie und Lungeninfarkt, Lungenödem.

Nieren:

Gelegentlich: Auftreten oder Verstärkung von Nierenfunktionsstörungen, in vereinzelt Fällen Fortschreiten zum akuten Nierenversagen.

Selten: Oligurie, Proteinurie, in einigen Fällen mit einhergehender Verschlechterung der Nierenfunktion, Flankenschmerz.

Atemwege:

Gelegentlich: trockener Husten, Halsschmerzen, Heiserkeit, Bronchitis.

Selten: Dyspnoe, Sinusitis, Rhinitis.

In Einzelfällen: Bronchialkrämpfe/Asthma, Lungeninfiltrate, Stomatitis, Glossitis, Mundtrockenheit, Pneumonie, angioneurotisches Ödem mit Beteiligung von Larynx, Pharynx und/oder Zunge mit in einigen wenigen Fällen tödlich verlaufender Obstruktion der Atemwege, mit erhöhter Häufigkeit bei Patienten schwarzer Hautfarbe.

Magen-Darm-Trakt/Leber:

Gelegentlich: Übelkeit, Oberbauchbeschwerden, Verdauungsstörungen.

Selten: Erbrechen, Durchfall, Verstopfung, Appetitverlust.

In Einzelfällen: Leberfunktionsstörungen, Hepatitis, Leberinsuffizienz, Pankreatitis, Ileus, Stomatitis, Glossitis, ein mit cholestatischem Ikterus beginnendes und bis zur Lebernekrose fortschreitendes Syndrom, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang.

Endokrines System:

In Einzelfällen: Gynäkomastie.

Haut, Gefäße:

Gelegentlich: allergische Hautreaktionen wie Exanthem.

Selten: Urtikaria, Pruritus, angioneurotisches Ödem mit Beteiligung von Lippen, Gesicht und/oder Extremitäten.

In Einzelfällen: schwere Hautreaktionen wie Pemphigus, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse; Psoriasis-ähnliche Veränderungen, Lichtempfindlichkeit, Hautrötung, Diaphoresis, Alopezie, Onycholyse und Verstärkung einer Raynaud-Symptomatik. Hautveränderungen können mit Fieber, Myalgie/Myositis, Arthralgie/Arthritis, Vaskulitis, Serositis, Eosinophilie, Leukozytose, erhöhter BSG und/oder erhöhten ANA-Titern einhergehen. Bei Verdacht auf eine schwere Hautreaktion muss die Behandlung beendet werden.

Nervensystem:

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Müdigkeit.

Selten: Benommenheit, Depression, Schlafstörungen, Impotenz, periphere Neuropathie mit Parästhesien, Gleichgewichtsstörungen, Muskelkrämpfe, Nervosität, Verwirrungszustände.

Sinnesorgane:

Selten: Tinnitus, Verschwommensehen, Veränderungen der Geschmackswahrnehmung bzw. vorübergehender Verlust des Geschmackssinns, Anosmie, trockene Augen, Tränenfluss.

Laborparameter:

Gelegentlich: Verringerung von Hämoglobin, Hämatokrit und Leukozyten- oder Thrombozytenzahl.

Selten: Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Kollagenerkrankungen oder gleichzeitiger Behandlung mit Allopurinol, Procainamid oder Immunsuppressiva kann es zu Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Eosinophilie (in vereinzelt Fällen Agranulozytose oder Panzytopenie) kommen; insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, schwerer Herzinsuffizienz oder renovaskulärer Hypertonie Anstieg der Harnstoff-, Kreatinin- und Kaliumspiegel im Serum, Abnahme der Serum-Natriumkonzentration, Hyperkaliämie (bei Diabetikern), vermehrte Ausscheidung von Albumin im Urin.

In Einzelfällen: Hämolyse / hämolytische Anämie (auch in Verbindung mit G-6-PDH-Mangel), Anstieg von Bilirubin- und Leberenzym-Konzentrationen.

Nitrendipin

Allgemein:

Gelegentlich: Asthenie, Grippesymptome.

Herz-Kreislauf:

Gelegentlich: Arrhythmie, Tachykardie, Palpitationen, periphere Ödeme, Hautrötung, Gefäßerweiterung.

Selten: Hypotonie, Angina pectoris, Schmerzen im Brustkorb.

Verdauungstrakt:

Gelegentlich: Übelkeit, Durchfall.

Selten: Bauchschmerzen, Verstopfung, Dyspepsie, Erbrechen.

In Einzelfällen: Zahnfleischhyperplasie.

Endokrines System:

In Einzelfällen: Gynäkomastie.

Blut:

In Einzelfällen: Leukopenie, Agranulozytose.

Muskel-Skelett-System:

Selten: Myalgie.

Zentralnervensystem:

Gelegentlich: Kopfschmerzen.

Selten: Nervosität, Parästhesien, Tremor, Schwindel.

Atemwege:

Selten: Dyspnoe.

Haut:

Selten: Juckreiz, Ausschlag, Urtikaria.

Sinnesorgane:

Selten: Sehstörungen.

Urogenitaltrakt:

In Einzelfällen: vermehrter Harndrang, Polyurie.

Laborparameter:

In Einzelfällen: Anstieg der Leberenzym-Konzentrationen.

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 das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bisher wurden keine Fälle von Überdosierung mit diesem Präparat berichtet.

Die wahrscheinlichste Manifestation einer Überdosierung von Baroprine besteht in einer Hypotonie.

Therapiemaßnahmen

Primäre Entgiftung durch Magenspülung, Verabreichung von Adsorbens und/oder Natriumsulfat (möglichst innerhalb der ersten 30 Minuten). Die Vitalfunktionen sind zu überwachen.

Bei Hypotonie soll zunächst eine Schocklagerung des Patienten sowie eine Kochsalz- und Volumensubstitution erfolgen. Bei mangelndem Ansprechen auf diese Maßnahmen sollen darüber hinaus Katecholamine intravenös verabreicht werden. Eine Behandlung mit Angiotensin II kann erwogen werden.

Bradykardie soll durch Verabreichung von Atropin behandelt werden. Der Einsatz eines Schrittmachers kann in Betracht gezogen werden.

Die Elektrolyt- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum müssen fortwährend überwacht werden.

Enalapril ist mit einer Rate von 62 ml/min dialysierbar; High-flux-Polyacrylonitril-Membranen dürfen jedoch nicht verwendet werden (siehe 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE-)Hemmer und Kalziumkanalblocker.

ATC-Code: C09BB06

Die beiden arzneilich wirksamen Bestandteile von Baroprine weisen komplementäre blutdrucksenkende Wirkungen auf.

ACE ist eine Peptidyl-dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II katalysiert. Nach Resorption wird Enalapril durch Hydrolyse zu Enalaprilat umgewandelt, einer Substanz, die ACE hemmt. Diese Hemmung resultiert in einer Abnahme von Angiotensin II im Plasma, was eine erhöhte Plasmapareninaktivität (nach Suppression des negativen Rückkopplungsmechanismus für die Freisetzung von Renin) und eine verminderte Ausschüttung von Aldosteron nach sich zieht. Während angenommen wird, dass der Mechanismus, durch den Enalapril den Blutdruck senkt, hauptsächlich in einer Hemmung des eine grundlegende Rolle in der Blutdruckregulation spielenden Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems besteht, besitzt Enalapril blutdrucksenkende Wirkung auch in Fällen von Hypertonie mit niedrigen Reninspiegeln.

Eine Anwendung von Enalapril über längere Zeit bei Patienten mit essenzieller Hypertonie und eingeschränkter Nierenfunktion kann zu einer Verbesserung der Nierenfunktion in Form eines Anstiegs der glomerulären Filtrationsrate führen.

Nitrendipin ist ein Kalziumantagonist vom 1,4-Dihydropyridin-Typ, der blutdrucksenkend wirkt. Der Wirkmechanismus von Nitrendipin besteht in einer Hemmung des Kalziumeinstroms in das glatte Gefäßmuskelgewebe. Daraus resultieren folgende pharmakologische Wirkungen: Schutz vor gesteigertem Kalziumioneneinstrom in das Gewebe, Hemmung der myogenen, kalziumabhängigen Gefäßmuskelkontraktion, Abnahme des peripheren Gefäßwiderstands, Senkung des pathologisch erhöhten Blutdrucks und leichter natriuretischer Effekt, insbesondere zu Behandlungsbeginn.

In klinischen Phase-III-Prüfungen, die mit Baroprine an Hochdruckpatienten durchgeführt wurden, die nicht auf Monotherapie mit 10 mg Enalapril bzw. mit 20 mg Nitrendipin ansprachen, war eine höhere Wirksamkeit von Baroprine in der Senkung von sowohl diastolischem als auch systolischem Blutdruck sowie bezüglich der Ansprechrate auf die Behandlung festzustellen.

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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oral verabreichtes Enalapril wird rasch resorbiert und erreicht innerhalb einer Stunde maximale Serumkonzentrationen. Die resorbierte Menge beträgt 60% der verabreichten Dosis und wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die Bindung an Plasmaproteine erfolgt zu 50 bis 60%.

Nach der Resorption wird Enalapril schnell und in hohem Umfang durch Hydrolyse zu Enalaprilat umgewandelt, einem potenten Hemmer von ACE. Nach oraler Einnahme von Enalapril erreicht Enalaprilat innerhalb von drei bis vier Stunden maximale Serumkonzentrationen. Enalaprilat wird vorwiegend über die Nieren ausgeschieden. Im Urin werden hauptsächlich Enalaprilat, das etwa 40% der verabreichten Dosis ausmacht, sowie unverändertes Enalapril gefunden. Abgesehen von der Umwandlung in Enalaprilat liegen keine Hinweise auf andere bedeutende metabolische Transformationen von Enalapril vor.

Die Serumkonzentrationskurve zeigt eine prolongierte Terminalphase, die offenbar mit der Bindung an ACE zusammenhängt. Bei Personen mit normaler Nierenfunktion erreichen die Serumkonzentrationen von Enalaprilat den Steady-State am vierten Tag nach Verabreichung von Enalapril. Die Akkumulationshalbwertszeit (= effektive Halbwertszeit) von Enalaprilat nach Mehrfachgabe von Enalaprilmaleat p.o. beträgt 11 Stunden. Der Prozentanteil der Resorption und Hydrolyse von Enalapril ist bei allen empfohlenen therapeutischen Dosen vergleichbar.

Stillen: Bei fünf Frauen, die nach der Geburt eine einzelne orale Dosis von 20mg eingenommen hatten, lag der Höchstwert von Enalapril in der Muttermilch 4 bis 6 Stunden nach Einnahme bei durchschnittlich 1,7µg/l (Bereich: 0,54 bis 5,9µg/l). Der durchschnittliche Spitzenwert von Enalaprilat lag bei 1,7µg/l (Bereich: 1,2 bis 2,3µg/l), wobei die Spitzenwerte zu unterschiedlichen Zeiten innerhalb von 24 Stunden gemessen wurden. Aufgrund der Spitzenwerte in der Milch liegt die Einnahme eines ausschließlich gestillten Säuglings bei maximal 0,16% der gewichtsabhängigen Dosis der Mutter. Eine Frau, die über 11 Monate hinweg eine tägliche orale Dosis von 10mg Enalaprilat eingenommen hatte, hatte 4 Stunden nach Einnahme einen Spitzenwert von 2µg/l Enalapril und 9 Stunden nach Einnahme einen Spitzenwert von 0,75µg/l Enalaprilat in der Milch. Die in der Milch innerhalb von 24 Stunden gemessene Gesamtmenge betrug 1,44µg/l Enalapril und 0,63µg/l Enalaprilat. 4 Stunden nach einer Einzeldosis war kein Enalaprilat mehr in der Muttermilch nachweisbar (<0,2µg/l) bei einer Mutter, die 5mg Enalapril eingenommen hatte und in zwei Müttern, die 10mg eingenommen hatten.

Nitrendipin wird schnell und nahezu vollständig (88%) resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden 1 bis 3 Stunden nach Verabreichung erreicht.

Die Bioverfügbarkeit beträgt infolge eines ausgeprägten First-Pass-Effekts 20 bis 30%. Nitrendipin bindet zu 96 bis 98% an Plasmaproteine (Albumin) und ist daher nicht dialysierbar. Das Distributionsvolumen im Steady-State beträgt etwa 5 bis 9 l/kg; daher sind Hämo-perfusion oder Plasmapherese nicht wirksam.

Nitrendipin wird vorwiegend durch oxidative Prozesse nahezu vollständig in der Leber metabolisiert. Die Metaboliten sind nicht aktiv. Weniger als 0,1% der oral verabreichten Dosis werden als unverändertes Nitrendipin im Urin ausgeschieden. Nitrendipin wird hauptsächlich über die Nieren in Form seiner Metaboliten (etwa 77% einer oralen Dosis) ausgeschieden, der Rest nimmt den biliären Weg und wird in den Fäzes wiedergefunden. Die Eliminationshalbwertszeit von Nitrendipin-Tabletten beträgt 8 bis 12 Stunden. Eine Akkumulation der arzneilich wirksamen Substanz oder ihrer Metaboliten wurde nicht beobachtet. Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung wurden erhöhte Plasmaspiegel beobachtet, da Nitrendipin vorwiegend auf metabolischem Wege ausgeschieden wird. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist dagegen keine Dosistitration erforderlich.

Die Ergebnisse von Interaktionsstudien an gesunden Freiwilligen, denen Enalapril und Nitrendipin gleichzeitig verabreicht wurden, zeigten keine Wechselwirkungen im Hinblick auf Nitrendipin.

Die Bioverfügbarkeit von Enalaprilat war nach Anwendung der Kombination etwas höher, aber dieser Befund scheint keine klinische Bedeutung zu besitzen. Im Vergleich zur freien Kombination ist die Bioverfügbarkeit von Nitrendipin bei Anwendung als fixe Kombination erhöht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit der Kombination aus Enalaprilat und Nitrendipin (1:2) wurden keine Studien zur Sicherheitspharmakologie, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und Kanzerogenität durchgeführt.

In Toxizitätsstudien mit Einzel- und Mehrfachgaben von Enalapril und Nitrendipin (1:1) an Ratten und Hunde (26 Wochen) in verträglichen Dosen wurden nach separater Verabreichung der jeweiligen Einzelwirkstoffe im Vergleich zu einer Verabreichung beider Wirkstoffe in Kombination keine Unterschiede im Einsetzen der toxischen Wirkungen beobachtet.

Enalapril und Nitrendipin sind bekannte Wirkstoffe mit gut etabliertem therapeutischem Gebrauch, die keine Hinweise auf ein mutagenes oder kanzerogenes Potenzial zeigen. Daher ist nicht zu erwarten, dass diese Verbindung ein zusätzliches potenzielles Risiko birgt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstige Bestandteile

Natriumhydrogencarbonat
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Povidon
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackung Aluminium/Aluminium: 3 Jahre
Folienstreifen Aluminium/Aluminium: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen bestehend aus einem Polyamid-PVC-Aluminium-Folienkomplex und einer Aluminiumfolie oder einem Streifen aus zwei Aluminiumfolien.

Packung mit 20 Tabletten.
Packung mit 30 Tabletten.
Packung mit 50 Tabletten.
Packung mit 60 Tabletten.
Packung mit 100 Tabletten.
Packung mit 300 Tabletten.
Packung mit 500 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

FERRER INTERNACIONAL S.A.
Gran Vía de Carlos III, 94
08028 – Barcelona (Spanien)

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.: 1-24792

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

16. 12. 2002/13.03.2007

10. STAND DER INFORMATION

März 2019

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.