ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enalapril/Lercanidipin Krka 20 mg/10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 20 mg Enalaprilmaleat (entspricht 15,29 mg Enalapril) und 10 mg Lercanidipinhydrochlorid (entspricht 9,44 mg Lercanidipin).

Sonstiger Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose Monohydrat

Jede Filmtablette enthält 307 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Die Filmtabletten sind gelb, rund, leicht bikonvex mit abgeschrägten Kanten, Tablettendurchmesser 10 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Patienten, bei denen unter Enalapril-Monotherapie (20 mg) keine angemessene Blutdruckkontrolle erzielt werden kann.

Die Fixkombination Enalapril/Lercanidipin Krka 20 mg/10 mg sollte nicht für die initiale Therapie von Bluthochdruck verwendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Patienten, deren Blutdruck durch die ausschließliche Behandlung mit Enalapril 20 mg, nicht angemessen kontrolliert werden kann, können entweder auf eine höhere Dosis von Enalapril hochtitriert oder auf Enalapril/Lercanidipin Krka 20 mg/10 mg eingestellt werden.

Ein individuelles Titrieren der Dosis mit den Einzelkomponenten wird empfohlen. Wo klinisch angemessen, kann die direkte Umstellung von der Monotherapie auf die Behandlung mit dem fixen Kombinationspräparat erwogen werden.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Filmtablette pro Tag, die einmal täglich mindestens 15 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden sollte.

Besondere Personengruppen

Ältere

Die Dosierung sollte sich nach der Nierenfunktion der Patienten richten (siehe Abschnitt 4.4. „Nierenfunktionsstörung“).

Nierenfunktionsstörung

Enalapril/Lercanidipin Krka ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) oder bei Patienten unter Hämodialyse (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) kontraindiziert. Besondere Vorsicht ist beim Einleiten der Behandlung bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger (Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min) Nierenfunktionsstörung geboten.

Leberfunktionsstörung

Enalapril/Lercanidipin Krka ist bei schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert. Besondere Vorsicht ist beim Einleiten der Behandlung bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung geboten.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung von Enalapril/Lercanidipin Krka bei Kindern und Jugendlichen in der Indikation Hypertonie.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder Anwendung des Arzneimittels:

- Die Tablette sollte bevorzugt am Morgen mindestens 15 Minuten vor dem Frühstück eingenommen werden.
- Dieses Produkt sollte nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Enalapril/Lercanidipin Krka darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe (Enalapril oder Lercanidipin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegen einen ACE-Hemmer oder einen Dihydropyridin-Calciumkanalblocker oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels
- Anamnestisch bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit einer Behandlung mit ACE-Hemmern
- Hereditärem oder idiopathischem Angioödem
- Schwangerschaft im zweiten und dritten Trimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Linksventrikuläre Ausflussbehinderung (inklusive Aortenstenose)
- Nicht behandelte Stauungsinsuffizienz
- Instabile Angina pectoris oder kürzlich (innerhalb eines Monats) erfolgter Myokardinfarktes
- Schwere Nierenfunktionsstörungen (GFR < 30 ml/min) inklusive Patienten unter Dialyse
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Gleichzeitige Anwendung von:
 - o starken CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5)
 - o Cyclosporin (siehe Abschnitt 4.5)
 - o Grapefruit oder Grapefruitsaft (siehe Abschnitt 4.5)
- Die gleichzeitige Anwendung von Enalapril/Lercanidipin Krka 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).

- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Enalapril/Lercanidipin Krka darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie

Bei komplikationsloser Hypertonie werden selten symptomatische Hypotonien beobachtet. Bei hypertonen Patienten kommt es unter Therapie mit Enalapril eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z. B. aufgrund einer Diuretika-Therapie, salzreicher Diät, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, mit oder ohne damit einhergehende Niereninsuffizienz, wurde die symptomatische Hypotonie beobachtet. Dies tritt vermehrt bei Patienten mit Herzinsuffizienz höherer Schweregrade auf, welche hohe Dosen von Schleifendiuretika einnehmen, unter Hyponatriämie leiden oder deren renale Funktionen beeinträchtigt sind. Diese Patienten sollten bei Therapiestart unter engmaschiger medizinischer Kontrolle stehen, und immer dann, wenn die Dosis von Enalapril und/oder des Diuretikums angepasst wird.

Die gleichen Überlegungen gelten auch für Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebralen Erkrankungen, bei denen ein massiver Blutdruckabfall in einen Myokardinfarkt oder ein zerebrovaskuläres Ereignis münden kann.

Falls es zu einer Hypotonie kommt, sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden und – falls erforderlich – eine intravenöse Kochsalzinfusion erhalten. Eine vorübergehende hypotone Reaktion ist keine Kontraindikation für die weitere Behandlung, die normalerweise problemlos durchgeführt werden kann, sobald sich der Blutdruck nach einer Volumensubstitution normalisiert hat.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die einen normalen oder niedrigen Blutdruck haben, kann Enalapril den systemischen Blutdruck weiter senken. Dieser Effekt ist zu erwarten, aber normalerweise kein Grund zum Abbruch der Behandlung. Wenn die Hypotonie symptomatisch wird, könnte eine Reduktion der Dosis und/oder Absetzen des Diuretikums und/oder Enalapril erforderlich sein.

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.

Sick-Sinus-Syndrom

Bei der Anwendung von Lercanidipin bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom (ohne Schrittmacher) wird besondere Vorsicht empfohlen.

Linksventriuläre Dysfunktion

Auch wenn in Studien mit hämodynamischer Kontrolle keine Beeinträchtigung der Ventrikelfunktion festgestellt wurde, ist bei Patienten mit einer linksventrikulärer Dysfunktion Vorsicht geboten.

Ischämische Herzkrankheit

Es wird vermutet, dass Patienten mit ischämischer Herzkrankheit unter Behandlung mit einigen kurz wirksamen Dihydropyridinen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen. Obwohl Lercanidipin langanhaltend wirksam ist, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten.

In seltenen Fällen können einige Dihydropyridine zu präkordial lokalisierten Schmerzen oder Angina pectoris führen. Sehr selten kann bei Patienten mit vorbestehender Angina pectoris die Frequenz, Dauer oder Schwere dieser Anfälle erhöht werden. Vereinzelt könnten Fälle eines Myokardinfarktes beobachtet werden. (siehe Abschnitt 4.8).

Nierenfunktionsstörung

Besondere Vorsicht ist beim Einleiten der Behandlung mit Enalapril bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung geboten. Die routinemäßige Kontrolle von Kalium und Kreatinin im Serum ist bei diesen Patienten Bestandteil der üblichen medizinischen Versorgung.

Nierenversagen wurde im Zusammenhang mit Enalapril berichtet und wurde vor allem bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zugrundeliegender Nierenerkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose, berichtet. Nierenversagen unter Enalapril-Therapie ist in der Regel reversibel, wenn dies zeitnah erkannt und entsprechend behandelt wird.

Bei manchen Hypertonikern ohne erkennbare bereits bestehende Nierenerkrankung steigt Harnstoff und Kreatinin im Blut an, wenn Enalapril gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wurde. Eine Dosisreduktion von Enalapril und / oder das Absetzen des Diuretikums kann erforderlich sein. In diese Situation erhöht sich die Möglichkeit einer Nierenarterienstenose (siehe Abschnitt 4.4, Renovaskuläre Hypertonie).

Renovaskuläre Hypertonie

Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere sind unter ACE-Hemmer-Therapie besonders gefährdet, einen Blutdruckabfall oder eine Niereninsuffizienz zu entwickeln. Der Verlust der Nierenfunktion kann mit nur leichten Veränderungen im Serum-Kreatinin auftreten. Bei diesen Patienten ist die Therapie unter engmaschiger ärztlicher Überwachung mit niedrigen Dosen und vorsichtiger Titration einzuleiten. Die Nierenfunktion soll vor Beginn überprüft werden und regelmäßige Kontrollen sind während der Behandlung angeraten.

Nierentransplantation

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Lercanidipin oder Enalapril bei Patienten mit kürzlich erfolgter Nierentransplantation vor. Daher wird die Behandlung mit Enalapril/Lercanidipin Krka für diese Patienten nicht empfohlen.

Peritoneale Dialyse

Lercanidipin wird bei Peritonealdialyse-Patienten mit der Entwicklung von trübem peritonealem Ausfluss assoziiert. Die Trübung beruht auf einer erhöhten Konzentration von Triglyceriden im peritonealen Ausfluss. Der zugrunde liegende Mechanismus ist zwar unbekannt, die Trübung klart aber meist nach Absetzen von Lercanidipin schnell wieder auf. Die Kenntnis über diesen Zusammenhang ist insofern wichtig, als trüber peritonealer Ausfluss als infektiöse Peritonitis missinterpretiert werden kann, was möglicherweise zu überflüssigem Krankenhausaufenthalt und empirischer Antibiotikabehandlung führt.

Leberversagen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung kann die antihypertensive Wirkung von Lercanidipin verstärkt werden.

Selten wurde unter ACE-Hemmer-Behandlung ein Syndrom beobachtet, das mit cholestatischem Ikterus beginnt und bis zur fulminanten hepatischen Nekrose (manchmal mit letalem Ausgang) fortschreitet. Der Pathomechanismus dieses Syndroms ist unklar. Patienten, die unter ACE-Hemmern einen Ikterus oder einen deutlichen Anstieg der Leberenzyme entwickeln, müssen den ACE-Hemmer absetzen und entsprechend behandelt werden.

Neutropenie/Agranulozytose

Unter ACE-Hemmern wurden Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne besondere Risikofaktoren tritt selten eine Neutropenie auf. Enalapril soll bei Patienten mit Kollagenosen mit Gefäßbeteiligung, unter Therapie mit Immunsuppressiva, Allopurinol, Procainamid oder bei Vorliegen mehrerer dieser Risikofaktoren mit äußerster Vorsicht angewendet werden, insbesondere bei vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Bei manchen dieser Patienten traten schwere Infektionen auf, die in einigen Fällen auch nicht auf intensive Antibiotika-Therapie ansprachen. Wenn Enalapril bei solchen Patienten angewendet wird, ist eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl angeraten und die Patienten sollten angewiesen werden, ihrem Arzt jegliches Anzeichen einer Infektion zu berichten.

Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem

Angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden unter ACE-Hemmern einschließlich Enalapril berichtet. In solchen Fällen ist Enalapril sofort abzusetzen. Der Patient ist sorgfältig zu überwachen, um eine vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung aus der Klinik sicherzustellen. In Fällen, in denen die Schwellung auf Gesicht und Lippen begrenzt war, ohne Atemnot, können Patienten längere Beobachtung benötigen, da die Behandlung mit antihistaminischen Kortikosteroiden nicht ausreichend sein kann.

Sehr selten wurde über Todesfälle durch Angioödem mit Larynxödem oder Zungenödem berichtet.

Patienten mit Beteiligung der Zunge, Glottis oder Kehlkopf sind, ist eine Atemwegsobstruktion wahrscheinlich, vor allem bei jenen mit Atemwegschirurgie in der Vergangenheit. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind und eine Atemwegsobstruktion möglich erscheint, ist unverzüglich eine geeignete Therapie einzuleiten (z. B. subkutane Gabe von Adrenalin [1:1.000 verdünnt]) und/oder es sind Maßnahmen zur Sicherung der Durchgängigkeit der Atemwege zu treffen.

Im Vergleich mit Patienten nicht-schwarzer Hautfarbe wurde bei Patienten schwarzer Hautfarbe eine höhere Inzidenz von Angioödem unter ACE-Hemmern berichtet.

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

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 Enalapril/Lercanidipin Krka begonnen werden. Eine Behandlung mit Enalapril/Lercanidipin Krka 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.

Anaphylaktische Reaktionen während einer Desensibilisierung mit Insektengiften

Selten kam es während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers zu lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen. Diese Reaktionen können vermieden werden, indem man die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Desensibilisierung zeitweise unterbricht.

Anaphylaktische Reaktionen während der LDL-Apherese

Selten kam es während einer Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Apherese mit Dextransulfat und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen können vermieden werden, indem man die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese zeitweise unterbricht.

Hypoglykämie

Bei diabetischen Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollten im ersten Monat einer ACE-Hemmer-Therapie engmaschige Blutzuckerkontrollen erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Husten

Im Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Typischerweise besteht kein Auswurf, der Husten ist hartnäckig und klingt nach Absetzen der Therapie ab. Ein durch ACE-Hemmer induzierter Husten sollte auch bei der Differentialdiagnose von Husten in Betracht gezogen werden.

Operation/Anästhesie

Bei Patienten, die sich einer größeren Operation unterziehen oder eine Anästhesie mit Substanzen, die den Blutdruck senken, erhalten, hemmt Enalapril die Bildung von Angiotensin II, das als Reaktion auf die kompensatorische Reninsekretion entstehen würde. Sollte es aufgrund dieses Mechanismus zu einer Hypotonie kommen, kann sie durch Volumensubstitution korrigiert werden.

Serumkalium

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. Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie sind Niereninsuffizienz, Verschlechterung der Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre), Diabetes mellitus, interkurrente Ereignisse, insbesondere Dehydrierung, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose und die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder Kalium-Salzersatzpräparate; oder bei Patienten, welche andere Arzneimittel einnehmen, die mit einer Erhöhung des Serum-Kalium Spiegels verbunden sind, (z. B. Heparin, Trimethoprim oder Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker. Die Verwendung von Kalium-Ergänzungsmittel, Kalium-sparenden Diuretika oder Kalium-Salzersatzpräparate kann insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einem deutlichen Anstieg des Serum-Kalium Spiegels führen. Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal tödliche

Arrhythmien hervorrufen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Enalapril und einem der oben genannten Substanzen angezeigt ist, sollten sie mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle des Serum-Kalium Spiegels durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Lithium

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

Induktoren von CYP3A4

Induktoren von CYP3A4, wie Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin, Carbamazepin) und Rifampicin können die Lercanidipin-Serumspiegel herabsetzen, so dass die Wirksamkeit von Lercanidipin geringer als erwartet ausfallen könnte (siehe Abschnitt 4.5).

Ethnische Unterschiede

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

Schwangerschaft

Enalapril/Lercanidipin Krka wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern wie Enalapril sollte nicht während einer Schwangerschaft eingeleitet werden. Sofern eine kontinuierliche ACE-Hemmer-Therapie erforderlich ist, sollten Patienten, die eine Schwangerschaft planen, zu einer alternativen blutdrucksenkenden Behandlung mit bewährtem Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft wechseln. Eine Behandlung mit ACE-Hemmern ist sofort nach Diagnose einer Schwangerschaft zu stoppen und eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Der Gebrauch von Lercanidipin während der Schwangerschaft oder bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).

Stillzeit

Während der Stillzeit wird der Gebrauch von Enalapril/Lercanidipin Krka nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Kombination wurden bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht.

Alkohol

Alkohol sollte gemieden werden, da er die Wirkung vasodilatatorischer Antihypertonika verstärken kann (siehe Abschnitt 4.5).

Lactose

Enalapril/Lercanidipin Krka enthält Lactose. Patienten mit der seltenen, hereditären Galactoseintoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die antihypertensive Wirkung von Enalapril/Lercanidipin Krka könnte durch andere blutdrucksenkende Arzneimittel wie Diuretika, Beta-Blocker, Alpha-Blocker und andere Wirkstoffe verstärkt werden.

Zudem wurden die folgenden Wechselwirkungen mit dem einen oder anderen Bestandteil des Kombinationspräparats beobachtet.

Enalaprilmaleat

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

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

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

ACE-Inhibitoren mildern den durch Diuretika verursachten Kaliumverlust. Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Enalapril/Lercanidipin 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 Enalapril/Lercanidipin 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 Enalapril/Lercanidipin mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

Lithium

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

Antidiabetika

Epidemiologische Studien weisen auf eine mögliche Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale Antidiabetika) hin, so dass das Risiko einer Hypoglykämie besteht. Diese Fälle treten offenbar insbesondere in den ersten Wochen der kombinierten Behandlung sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf.

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

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

Andere Antihypertensiva

Die gleichzeitige Anwendung kann die blutdrucksenkende Wirkung von Enalapril steigern. Die gleichzeitige Anwendung mit Nitroglyzerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter senken.

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Inhibitoren

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Inhibitoren (COX-2-Hemmer), können die Wirkung von Diuretika und anderen Antihypertensiva verringern. Dementsprechend kann die antihypertensive Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder ACE-Hemmern durch NSAR, einschließlich selektive COX-2-Hemmer, abgeschwächt werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von NSAR (einschließlich COX-2-Hemmer) und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten oder ACE-Hemmern übt eine additive Wirkung beim Anstieg des Kaliumwerts im Serum aus und kann zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Auswirkungen sind normalerweise reversibel. Selten kann es zu akutem Nierenversagen kommen, insbesondere bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (z. B. bei älteren Personen oder bei Patienten mit Volumenmangel, einschließlich Patienten, die mit Diuretika behandelt werden). Daher ist bei der Verabreichung der Kombination an Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion Vorsicht geboten. Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein; zudem sollte nach Beginn der gleichzeitigen Anwendung und in regelmäßigen Abständen danach eine Überwachung der Nierenfunktion erwogen werden.

Alkohol

Alkohol erhöht den blutdrucksenkenden Effekt der ACE-Hemmer.

Trizyklische Antidepressiva /Neuroleptika /Anästhetika /Narkotika

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

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern abschwächen.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und Beta-Blocker

Enalapril kann problemlos gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (in zur kardiovaskulären Prophylaxe geeigneten Dosierungen) Thrombolytika und Beta-Blocker angewendet werden.

Sacubitril/Valsartan

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus)

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

Vildagliptin

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

Racecadotril

Es ist bekannt, dass ACE-Hemmer (z. B. Perindopril) ein Angioödem verursachen. Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)

Bei Patienten, die gleichzeitig Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) anwenden, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie (siehe Abschnitt 4.4).

Gold

Nitritoide Reaktionen (die Symptome beinhalten Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden selten bei Patienten beobachtet, die mit Goldinjektionen (Natrium-Aurothiomalat) und begleitender ACE-Hemmertherapie (inkl. Enalapril) behandelt wurden.

Lercanidipin

Kontraindikation der gleichzeitigen Anwendung

Inhibitoren von CYP3A4

Lercanidipin wird bekanntlich durch das Enzym CYP3A4 metabolisiert, so dass gleichzeitig verabreichte Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 mit dem Metabolismus und der Ausscheidung von Lercanidipin interagieren können. Eine Interaktionsstudie mit Ketoconazol, einem starken Inhibitor von CYP3A4, zeigte einen deutlichen Anstieg der Lercanidipin-Serumspiegel (eine 15-fache Zunahme der Fläche unter der Wirkstoffkonzentrations-Zeitkurve, AUC, und einen 8-fachen Anstieg der C_{max} für das Eutomer S-Lercanidipin). Die Kombination von Lercanidipin und starken Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Erythromycin, Troleandomycin) ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.3).

Cyclosporin

Cyclosporin und Lercanidipin sind nicht gemeinsam anzuwenden (siehe Abschnitt 4.3).

Nach der gleichzeitigen Anwendung von Lercanidipin und Cyclosporin wurden erhöhte Plasmakonzentrationen beider Arzneimittel festgestellt. Eine Studie an gesunden jungen Freiwilligen zeigte, dass es bei der Anwendung von Cyclosporin 3 Stunden nach der Einnahme von Lercanidipin zu keinen Veränderungen der Lercanidipin-Plasmaspiegel kam, während jedoch die AUC von Cyclosporin um 27 % zunahm. Die Koadministration von Lercanidipin mit Cyclosporin verursachte eine 3-fache Steigerung der Lercanidipin-Serumkonzentrationen und eine 21 %ige Zunahme der AUC für Cyclosporin.

Grapefruit oder Grapefruitsaft

Lercanidipin sollte nicht zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Wie bei anderen Dihydropyridinen kann bei Lercanidipin der Genuss von Grapefruit oder Grapefruitsaft den Metabolismus von Lercanidipin hemmen, was in Folge zu einem Anstieg seiner systemischen Verfügbarkeit und einer gesteigerten hypotensiven Wirkung führt.

Gleichzeitige Einnahme nicht empfohlen

Alkohol

Alkohol sollte gemieden werden, da er die Wirkung vasodilatatorischer Antihypertonika verstärken kann (siehe Abschnitt 4.4).

Induktoren von CYP3A4

Die gleichzeitige Anwendung von Lercanidipin mit CYP3A4-Induktoren wie Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin) und Rifampicin sollte mit Vorsicht angegangen werden, da die antihypertensive Wirkung von Lercanidipin herabgesetzt werden kann. Der Blutdruck muss dann häufiger als üblich überwacht werden.

Vorsichtsmaßnahmen inklusive Dosisanpassung

Substrate von CYP3A4:

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitigem Verschreiben von Lercanidipin mit anderen Substraten von CYP3A4, wie Terfenadin, Astemizol, Antiarrhythmika der Klasse III, wie z. B. Amiodaron, Chinidin.

Digoxin

Die gleichzeitige Gabe von 20 mg Lercanidipin ergab bei chronisch mit Beta-Methyldigoxin behandelten Patienten keinen Nachweis für eine pharmakokinetische Wechselwirkung. Mit Digoxin behandelte gesunde Freiwillige zeigten nach der Anwendung von 20 mg Lercanidipin einen mittleren Anstieg der Digoxin C_{max} von 33 %, während weder die AUC noch die renale Clearance signifikant verändert waren. Gleichzeitig mit Digoxin behandelte Patienten sind engmaschig auf klinische Zeichen einer Digoxintoxizität zu überwachen.

Midazolam

Bei der gleichzeitigen Gabe von oralem Midazolam, 20 mg, und Lercanidipin war bei älteren Freiwilligen die Lercanidipin-Resorption verstärkt (um circa 40 %) und die

Resorptionsgeschwindigkeit verzögert (t_{max} war von 1,75 auf 3 Stunden hinausgezögert). Es traten keine Änderungen der Midazolam-Konzentrationen auf.

Metoprolol

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lercanidipin mit Metoprolol, einem vorwiegend hepatisch eliminierten Beta-Blocker, kam es zu keiner Veränderung der Bioverfügbarkeit von Metoprolol, während die Bioverfügbarkeit von Lercanidipin um 50 % herabgesetzt wurde. Dieser Effekt könnte durch die von Beta-Blockern hervorgerufene Verringerung der hepatischen Durchblutung bedingt sein und könnte folglich auch bei anderen Präparaten dieser Substanzklasse auftreten. Trotzdem kann Lercanidipin sicher zusammen mit Blockern beta-adrenerger Rezeptoren angewendet werden.

Gleichzeitige Gabe mit anderen Arzneimitteln

Cimetidin

Gleichzeitige Anwendung von Cimetidin bei einer Tagesdosis von 800 mg verursacht keine signifikanten Veränderungen der Lercanidipin-Serumspiegel. Bei höheren Dosen ist jedoch Vorsicht geboten, da es zu einer gesteigerten Bioverfügbarkeit und dadurch zu einer verstärkten hypotensiven Wirkung von Lercanidipin kommen kann.

Fluoxetin

Eine Interaktions-Studie mit Fluoxetin (einem Hemmer von CYP2D6 und CYP3A4) bei gesunden Freiwilligen im Alter von 65 ± 7 Jahren (mittlere Standardabweichung) zeigte keine klinisch relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Lercanidipin.

Simvastatin

Wurde eine Lercanidipin-Dosis von 20 mg wiederholt zusammen mit 40 mg Simvastatin angewendet, kam es zu keiner signifikanten Veränderung der AUC von Lercanidipin. Demgegenübernahm die AUC von Simvastatin um 56 % und diejenige seines aktiven Hauptmetaboliten, Beta-Hydroxysäure, um 28 % zu. Es ist unwahrscheinlich, dass solche Veränderungen klinische Relevanz besitzen. Eine Wechselwirkung wird nicht erwartet, wenn Lercanidipin am Morgen und Simvastatin am Abend angewendet wird, wie dies für einen solchen Wirkstoff indiziert ist.

Warfarin

Die gleichzeitige Verabreichung von 20 mg Lercanidipin an nüchterne gesunde Freiwillige führte zu keiner Veränderung der Pharmakokinetik von Warfarin.

Diuretika und ACE-Hemmer

Lercanidipin wurde gemeinsam mit Diuretika und ACE-Hemmern sicher verabreicht.

Andere Arzneimittel mit Einfluss auf den Blutdruck

Wie bei allen blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann ein erhöhter hypotensiver Effekt beobachtet werden, wenn Lercanidipin mit anderen Arzneimitteln, die einen Einfluss auf den Blutdruck haben, wie z. B. Alphablocker zur Behandlung von Harnwegssymptomen, Trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika, verabreicht wird. Im Gegensatz dazu kann eine Reduktion des hypotensiven Effekts bei gleichzeitiger Gabe von Corticosteroiden beobachtet werden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Enalapril

Die Anwendung von ACE-Hemmern (Enalapril) wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern (Enalapril) während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters ist kontraindiziert (siehe 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 und dritten Trimesters fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen wie Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3). Mütterliche Oligohydramnie, die vermutlich eine verminderte fetale Nierenfunktion darstellt, ist aufgetreten und könnte zu Kontrakturen der Gliedmaßen, kraniofazialen Deformierungen oder Lungenhypoplasie 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 Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Lercanidipin

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Lercanidipin bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien zeigten keinen Effekt (siehe Abschnitt 5.3), Diese wurden aber mit anderen Dihydropyridin-beobachtet.

Lercanidipin wird während der Schwangerschaft und für Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode einsetzen, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Enalapril und Lercanidipin

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Enalaprilmaleat/Lercanidipin-HCl bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Enalapril/Lercanidipin Krka darf während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Seine Anwendung während des ersten Trimesters der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Enalapril

Begrenzte Daten zur Pharmakokinetik zeigen sehr geringe Konzentrationen in der Muttermilch (siehe Abschnitt 5.2). Obgleich diese Konzentrationen klinisch nicht relevant zu sein scheinen, wird die Einnahme von Enalapril/Lercanidipin Krka während des Stillens von Frühgeborenen und in den ersten Wochen nach der Geburt nicht empfohlen aufgrund des hypothetischen Risikos kardiovaskulärer und renaler Wirkungen und weil keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen. Das Stillen eines bereits etwas älteren Kindes kann unter der Einnahme von Enalapril/Lercanidipin Krka in Betracht gezogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter notwendig ist und das Kind auf Nebenwirkungen überwacht wird.

Lercanidipin

Es ist unbekannt, ob Lercanidipin/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Lercanidipin sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Enalapril und Lercanidipin

Schlussfolgernd sollte Enalapril/Lercanidipin Krka während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten zu Lercanidipin verfügbar. Bei einigen mit Kanalblockern behandelten Patienten wurde über reversible biochemischen Veränderungen in den Spermatozoenköpfen berichtet, die die Befruchtung beeinflussen können. In Fällen, in denen eine wiederholte künstliche Befruchtung erfolglos war und keine andere Erklärung gefunden wurde, sollte die Möglichkeit des Calciumkanalblockers als Ursache in Erwägung gezogen werden.

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

Enalapril/Lercanidipin Krka hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wird jedoch zur Vorsicht geraten, da Schwindel, Asthenie, Müdigkeit und in seltenen Fällen Somnolenz auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Enalapril/Lercanidipin Krka wurde in fünf doppelblinden, kontrollierten, klinischen Studien und in zwei langfristigen, offenen Verlängerungsphasen untersucht. Insgesamt erhielten 1.141 Patienten Enalapril/Lercanidipin Krka in einer Dosierung von 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg und 20 mg/20 mg. Die unter einer Kombinationstherapie beobachteten Nebenwirkungen ähnelten jenen, die bereits mit den jeweiligen einzelnen Bestandteilen allein beobachtet wurden. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen während einer Behandlung mit Enalapril/Lercanidipin Krka waren Husten (4,03 %), Schwindelgefühl (1,67 %) und Kopfschmerzen (1,67 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle sind die in klinischen Studien mit Enalapril/Lercanidipin Krka 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg und 20 mg/20 mg beobachteten Nebenwirkungen – für die vernünftigerweise ein kausaler Zusammenhang besteht – nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Häufigkeit	häufig ($\geq 1/100$, $<1/10$)	gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $<1/100$)	selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Systemorganklasse			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie	Hämoglobin erniedrigt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperkaliämie	
Psychiatrische Erkrankungen		Angst	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl, Kopfschmerz	Schwindel orthostatisch	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	Tinnitus
Herzerkrankungen		Palpitationen Tachykardie	
Gefäßerkrankungen		Hitzegefühl, Hypotonie	Kreislaufkollaps
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten		Halstrockenheit Schmerzen im Oropharynx
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmerz, Obstipation, Übelkeit	Dyspepsie, Lippenödem, Erkrankung der Zunge, Diarrhö, Mundtrockenheit, Gingivitis
Leber- und Gallenerkrankungen		ALT erhöht, AST erhöht	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erythem	Angioödem, schwellendes Gesicht, Dermatitis, Ausschlag, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie	
Erkrankungen der		Pollakisurie	Nykturie, Polyurie

Häufigkeit	häufig ($\geq 1/100$, $<1/10$)	gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $<1/100$)	selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Systemorganklasse			
Nieren und Harnwege			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektionsstörung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Ermüdung, Wärmegefühl, Ödem peripher	

Nebenwirkungen, die nur bei einem Patienten auftraten, werden mit der Häufigkeit „Selten“ aufgeführt.

Zusätzliche Informationen zu den einzelnen Inhaltsstoffen

Die berichteten Nebenwirkungen bei einer der Einzelkomponenten (Enalapril oder Lercanidipin) können auch als potenzielle unerwünschte Effekte mit Enalapril/Lercanidipin auftreten, auch wenn diese nicht in klinischen Studien oder nach der Markteinführung beobachtet wurden.

Enalapril-Monotherapie

Zur den für Enalapril berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen gehören:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gelegentlich: Anämie (einschließlich aplastischer und hämolytischer Formen)

Selten: Neutropenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarksversagen, Panzytopenie, Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankung

Endokrine Erkrankungen:

Nicht bekannt: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Gelegentlich: Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4)

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Depression

Gelegentlich: Verwirrtheit, Schlaflosigkeit, Nervosität

Selten: Abnorme Träume, Schlafstörungen

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Schwindelgefühl

Häufig: Kopfschmerz, Synkope, Geschmacksänderung

Gelegentlich: Somnolenz, Parästhesie, Vertigo

Augenerkrankungen:

Sehr häufig: verschwommenes Sehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus

Herzerkrankungen:

Häufig: Brustkorbschmerz, Rhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie
Gelegentlich: Palpitationen, Myokardinfarkt oder apoplektischer Insult*, möglicherweise als Folge übermäßiger Hypotonie bei Hochrisiko-Patienten (siehe Abschnitt 4.4)

* Die Inzidenzraten waren mit jenen unter Placebo und in den aktiven Kontrollgruppen in klinischen Studien vergleichbar.

Gefäßkrankungen:

Häufig: Hypotonie (inklusive orthostatische Hypotonie)
Gelegentlich: Erröten (Flush), orthostatische Hypotonie
Selten: Raynaud-Syndrom

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum

Sehr häufig: Husten
Häufig: Dyspnoe
Gelegentlich: Rhinorrhoe, rauher Hals und Heiserkeit, Bronchospasmus/ Asthma
Selten: Lungeninfiltrate, Rhinitis, Alveolitis, allergische/eosinophile Pneumonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Übelkeit
Häufig: Diarrhoe, Abdominalschmerz, Geschmacksstörung
Gelegentlich: Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Anorexie, Magenreizung, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus.
Selten: Stomatitis, Stomatitis aphthosa, Glossitis
Sehr selten: intestinales Angioödem

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Leberversagen, Hepatitis – entweder hepatozellulär oder cholestatisch einschließlich Lebernekrose, Cholestase (einschließlich Ikterus).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Ausschlag, Überempfindlichkeit/angioneurotische Ödeme: über angioneurotisches Ödem des Gesichts, der Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4)
Gelegentlich: Hyperhidrosis, Pruritus, Urtikaria, Alopezie.
Selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Dermatitis exfoliativa, Epidermolysis acuta toxica, Pemphigus

Ein Symptomenkomplex wurde berichtet, der mit einigen oder allen der folgenden Symptome einhergehen kann: Fieber, Serositis, Vaskulitis, Myalgie/Myositis, Arthralgie/Arthritis, antinukleärer Antikörper positiv, erhöhte Erythrozytensedimentation (BSG), Eosinophilie und Leukozytose. Ausschlag/Rash, Lichtempfindlichkeitsreaktionen oder andere dermatologische Manifestationen können auftreten.

Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Nierenversagen, Proteinurie
Selten: Oligurie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich: Impotenz
Selten: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Asthenie

Häufig: Ermüdung
Gelegentlich: Unwohlsein, Fieber

Untersuchungen

Häufig: Hyperkaliämie, erhöhtes
Gelegentlich: Erhöhter Blutharnstoff, Hyponatriämie
Selten: Erhöhte Leberenzymwerte, erhöhtes Serumbilirubin

Lercanidipin-Monotherapie

Die in klinischen Studien und in der Post-Marketing Erfahrung am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren peripheres Ödem, Kopfschmerzen, Flushing, Tachykardie und Palpitationen.

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Überempfindlichkeit

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Schwindelgefühl
Selten: Somnolenz, Synkope

Herzerkrankungen:

Gelegentlich: Tachykardie, Palpitationen
Selten: Angina pectoris

Gefäßerkrankungen:

Häufig: Hitzegefühl
Gelegentlich: Hypotonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Gelegentlich: Übelkeit, Dyspepsie, Oberabdominale Schmerzen
Selten: Erbrechen, Diarrhö
Nicht bekannt: Gingivale Hypertrophie¹, peritoneale trübe Flüssigkeit¹

Leber- und Gallenerkrankungen:

Nicht bekannt: Erhöhte Serumtransaminase¹

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Ausschlag, Pruritis
Selten: Urticaria
Nicht bekannt: Angioödem¹

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Gelegentlich: Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Polyurie
Selten: Pollakisurie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig : Ödem peripher
Gelegentlich: Asthenie; Ermüdung
Selten: Brustschmerzen

¹ Nebenwirkungen von Spontanmeldungen in der weltweiten Marktbeobachtung

In seltenen Fällen können einige Dihydropyridine zu präkordial lokalisierten Schmerzen oder Angina pectoris führen. Äußerst selten kann bei Patienten mit vorbestehender Angina pectoris die Frequenz, Dauer oder Schwere dieser Anfälle erhöht werden. Es können vereinzelt Fälle eines Myokardinfarkts auftreten.

Lercanidipin scheint keinerlei Einfluss auf die Blutzuckerspiegel oder Serumlipidspiegel auszuüben.

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

In der Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung wurde über einige Fälle einer absichtlichen Überdosierung von Enalapril/Lercanidipin (Dosen zwischen 100-1.000 mg) mit notwendiger stationärer Aufnahme berichtet. Die beobachteten Symptome (verringertes systolischer Blutdruck, Bradykardie, Unruhe, Somnolenz und Flankenschmerz) könnten auch durch die gleichzeitige Verabreichung von hohen Dosen anderer Wirkstoffe (z. B. Beta-Blocker) verursacht worden sein.

Symptome einer Überdosierung mit Enalapril und Lercanidipin allein:

Als auffälligste Merkmale einer Überdosierung mit Enalapril wurden bisher schwere Hypotonie (Eintritt etwa 6 Stunden nach Tabletteneinnahme) mit gleichzeitiger Blockade des Renin-Angiotensin-Systems und Stupor berichtet.

Als weitere Symptome im Zusammenhang mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern können Kreislaufversagen, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angstgefühl und Husten auftreten. Nach Einnahme von 300 mg bzw. 440 mg Enalapril wurden 100- bzw. 200-fach höhere Serumkonzentrationen von Enalaprilat als unter therapeutischen Dosen festgestellt.

Wie mit anderen Dihydropyridinen muss bei einer Überdosierung von Lercanidipin mit einer übermäßigen peripheren Vasodilatation, einer ausgeprägten Hypotonie und einer Reflextachykardie gerechnet werden. Allerdings kann bei sehr hohen Dosen die Gefäßselektivität verloren gehen, was zu Bradykardie und einem negativ inotropen Effekt führt. Die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Überdosierung sind Hypotonie, Schwindel, Kopfschmerzen und Palpitationen.

Behandlung bei Überdosierung mit Enalapril und Lercanidipin allein:

Zur Behandlung einer Überdosierung mit Enalapril wird die intravenöse Infusion von Kochsalzlösung empfohlen. Im Falle eines Blutdruckabfalls soll der Patient in Schocklagerung gebracht werden. Falls verfügbar, kann auch eine Therapie mit einer Angiotensin II-Infusion und/oder einer intravenösen Katecholamininfusion in Erwägung gezogen werden. Wurden die Filmtabletten erst kurz zuvor eingenommen, sollten Maßnahmen zur Elimination von Enalaprilmaleat getroffen werden (z. B. Erbrechen, Magenspülung, Anwendung von Adsorbentien oder Natriumsulfat). Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei therapierefraktärer

Bradykardie ist ein Schrittmacher indiziert. Die Vitalparameter, Elektrolyt- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum sind ständig zu überwachen.

Bei Lercanidipin, klinisch signifikante Hypotonie erfordert eine aktive kardiovaskuläre Unterstützung mit häufiger Überwachung der Herz- und Atemfunktion, Hochlagern der Extremitäten und Aufmerksamkeit auf das zirkulierende Flüssigkeitsvolumen und den Harn.

In Hinblick auf die langanhaltende pharmakologische Wirkung von Lercanidipin ist es äußerst wichtig, dass der kardiovaskuläre Status der Patienten mindestens 24 Stunden lang überwacht wird. Da das Produkt eine hohe Proteinbindung hat, ist Dialyse wahrscheinlich nicht effektiv. Patienten, bei denen eine moderate bis schwere Intoxikation angenommen wird, sollten intensivmedizinisch überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker: Enalapril und Lercanidipin. ATC-Code: C09BB02

Enalapril/Lercanidipin Krka ist die Fixkombination eines ACE-Hemmers (Enalapril) mit einem Calciumkanalblocker (Lercanidipin), zwei antihypertensiven Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen zur Blutdruckkontrolle bei Patienten mit essenzieller Hypertonie.

Enalapril

Enalaprilmaleat ist das Maleatsalz von Enalapril, einem Abkömmling von zwei Aminosäuren – L-Alanin und L-Prolin. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-Dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zur vasopressorisch wirksamen Substanz Angiotensin II katalysiert. Nach der Resorption wird Enalapril zu Enalaprilat hydrolysiert, welches ACE hemmt. Die ACE-Hemmung bewirkt eine Abnahme von Angiotensin II im Plasma. Dies führt zu einer erhöhten Plasmareninaktivität (infolge des Wegfalls der negativen Rückkopplung auf die Reninsekretion) und einer Abnahme der Aldosteronsekretion.

Da ACE identisch zu Kininase II ist, kann es möglich sein, dass Enalapril auch den Abbau von Bradykinin, einem stark vasopressorischen Peptid, hemmt. Welche Rolle dieser Mechanismus für die therapeutischen Wirkungen von Enalapril spielt, ist noch unklar.

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

Die Anwendung von Enalapril bei hypertonen Patienten führt zu einer Blutdrucksenkung im Liegen und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz signifikant ansteigt.

Eine symptomatische orthostatische Hypotonie tritt selten auf. Bei manchen Patienten kann es einige Wochen dauern, bis die Behandlung zu einer optimalen Blutdruckverringerung führt. Ein abruptes Absetzen von Enalapril geht nicht mit einem übermäßigen Blutdruckanstieg einher.

Eine wirksame Hemmung der ACE-Aktivität tritt normalerweise 2-4 Stunden nach oraler Einnahme einer Einzeldosis von Enalapril ein. Das Einsetzen der antihypertensiven Wirkung wurde meist nach 1 Stunde, die maximale Blutdrucksenkung 4-6 Stunden nach der Einnahme beobachtet. Die Wirkdauer ist dosisabhängig. Unter den empfohlenen Dosierungen zeigt es sich jedoch, dass die antihypertensive und hämodynamische Wirkung mindestens 24 Stunden lang anhält.

Bei Patienten mit essenzieller Hypertonie zeigten hämodynamische Studien, dass die Blutdrucksenkung mit einer Abnahme des peripheren arteriellen Widerstandes und einer Zunahme des Herzminutenvolumens einherging, die Herzfrequenz aber wenig oder nicht verändert war. Nach Einnahme von Enalapril nahm die Nierendurchblutung zu, die glomeruläre Filtrationsrate blieb unverändert. Es gab keine Anzeichen einer Natrium- oder Flüssigkeitsretention. Bei Patienten, die vor Behandlung eine niedrige glomeruläre Filtrationsrate hatten, stieg diese jedoch in der Regel an.

In klinischen Kurzzeitstudien bei Patienten mit Nierenerkrankung mit und ohne Diabetes wurde nach der Einnahme von Enalapril eine Verringerung der Albuminurie sowie der Urinausscheidung von IgG und des Gesamtproteins beobachtet.

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).

Lercanidipin

Lercanidipin ist ein Calciumantagonist der Dihydropyridin-Gruppe und hemmt den transmembranösen Einstrom von Calcium-Ionen in den Herzmuskel und in glatte Muskeln. Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung beruht auf einem direkten relaxierenden Effekt auf die glatte Muskulatur der Gefäße, so dass der periphere Widerstand insgesamt herabgesetzt wird. Lercanidipin besitzt aufgrund seines hohen Membran-Verteilungskoeffizienten eine verlängerte antihypertensive Aktivität und übt wegen seiner hohen vaskulären Selektivität keine negativen inotropen Effekte aus.

Da die durch Lercanidipin hervorgerufene Vasodilatation graduell einsetzt, wurde bei Hypertoniepatienten nur selten eine akute Hypotonie mit Reflextachykardie beobachtet.

Wie bei anderen asymmetrischen 1,4-Dihydropyridinen ist die antihypertensive Aktivität von Lercanidipin hauptsächlich durch sein (S)-Enantiomer bedingt.

Enalapril/Lercanidipin

Die Kombination dieser Substanzen hat eine additive antihypertensive Wirkung und verringert den Blutdruck in einem höheren Maße als die jeweilige Komponente allein.

In einer doppelblinden Add-on Phase-III-Pivot-Studie mit 342 Patienten, die auf Lercanidipin 10 mg nicht angesprochen hatten (definiert als SDBP 95-114 und SSBP 140-189 mmHg), war die Reduktion des SSBP-Minimalwerts mit der Kombination Enalapril 10 mg/Lercanidipin 10 mg nach einer 12-wöchigen doppelblinden Behandlung um 5,4 mmHg größer als mit Lercanidipin 10 mg allein (-7,7 mmHg vs. -2,3 mmHg; $p < 0,001$). Zudem war auch die Reduktion des SDBP-Minimalwerts mit der Kombination um 2,8 mmHg größer als mit der Monotherapie (-7,1 mmHg vs. -4,3 mmHg; $p < 0,001$). Die resultierenden Ansprechdaten waren mit der Kombination signifikant größer als mit der Monotherapie: 41 % vs. 24 % ($p < 0,001$) für den SSBP und 35 % vs. 24 % ($p = 0,032$) für den SDBP. Unter der Kombinationstherapie wurde im Vergleich zur Monotherapie bei einem signifikant höheren Prozentsatz der Patienten eine Normalisierung des SSBP (39 % vs. 22 %, $p < 0,001$) und des SDBP (29 % vs. 19 %; $p = 0,023$) beobachtet. In der offenen, langfristigen Verlaufsbeobachtungsphase dieser Studie war ein Wechsel auf die Kombination Enalapril 20 mg/Lercanidipin 10 mg gestattet, falls der Blutdruck über einem Wert von 140/90 mmHg blieb. 133 von 221 Patienten nahmen diese Umstellung vor, und bei einem Drittel dieser Patienten normalisierte sich der SDBP nach dem Wechsel.

In einer doppelblinden Add-on Phase-III-Pivot-Studie mit 327 Patienten, die auf Enalapril 20 mg nicht angesprochen hatten (definiert als SDBP 95-114 und SSBP 140-189 mmHg), erreichten die Patienten mit Enalapril 20 mg/Lercanidipin 10 mg im Vergleich zur Monotherapie eine signifikant größere Reduktion des SSBP-Minimalwerts (-9,8 vs. - 6,7 mmHg; $p = 0,013$) und des SDBP-Minimalwerts (-9,2 vs. -7,5 mmHg; $p = 0,015$). Die Ansprechraten waren mit der Kombination nicht signifikant größer als mit der Monotherapie (53 % vs. 43 %; $p = 0,076$ beim SDBP und 41 % vs. 33 %; $p = 0,116$ beim SSBP), und unter der Kombinationstherapie erreichte im Vergleich zur Monotherapie kein signifikant höherer Prozentsatz der Patienten eine Normalisierung des SDBP (48 % vs. 37 %; $p = 0,055$) und des SSBP (33 % vs. 28 %; $p = 0,325$).

In einer placebo- und aktiv kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studie mit faktoriellem Design, die bei 1.039 Patienten mit mittelgradiger Hypertonie (definiert als SDBP bzw. SSBP im Sitzen in der Praxis von 100-109 mmHg bzw. < 180 mmHg und als DBP zuhause von ≥ 85 mmHg) durchgeführt wurde, wiesen Patienten mit Enalapril 20 mg/Lercanidipin 20 mg eine signifikant größere Verringerung des SDBP bzw. SSBP (im Sitzen in der Praxis und zuhause) auf als Patienten mit Placebo ($p < 0,001$). Beim SDBP-Minimalwert im Sitzen in der Praxis wurden zwischen einer Kombinationstherapie mit 20 mg/20 mg (-15,2 mmHg; $n = 113$) und Enalapril 20 mg (-11,3 mmHg; $p = 0,004$, $n = 113$) oder Lercanidipin 20 mg allein (-13,0 mmHg; $p = 0,092$, $n = 113$) klinisch relevante Unterschiede bei der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Gleichermaßen wurden beim SSBP-Minimalwert im Sitzen in der Praxis zwischen einer Kombinationstherapie 20 mg/20 mg (-19,2 mmHg) und Lercanidipin 20 mg (-13,0 mmHg; $p = 0,002$) oder Enalapril 20 mg allein (-15,3 mmHg; $p = 0,055$) klinisch relevante Unterschiede bei der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert festgestellt. Klinisch relevante Unterschiede wurden auch bei den SBP- und DBP-Werten zuhause beobachtet. Ein signifikanter Anstieg der Ansprechraten von SDBP (75 %) und SSBP (71 %) wurde im Rahmen der Kombinationstherapie mit 20 mg/20 mg gegenüber Placebo ($p < 0,001$) und gegenüber beiden Monotherapien ($p < 0,01$) beobachtet. Im Rahmen der Kombinationstherapie mit 20 mg/20 mg erreichte im Vergleich zu Placebo ein höherer Prozentsatz der Patienten eine Normalisierung des Blutdrucks (42 % vs. 22 %).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Enalapril und Lercanidipin wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.

Pharmakokinetik von Enalapril

Absorption

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

Verteilung

Nach der Resorption wird oral aufgenommenes Enalapril rasch weitgehend zu Enalaprilat hydrolysiert, einem potenten Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer. Die Spitzenplasmakonzentrationen von Enalaprilat zeigen sich 3- 4 Stunden nach oraler Gabe einer Enalapriltablette. Die effektive Akkumulationshalbwertszeit von Enalaprilat nach oralen Mehrfachgaben von Enalapril beträgt 11 Stunden. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion wurden Steady-state-Serumkonzentrationen von Enalaprilat nach einer Behandlung von 4 Tagen erreicht.

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Nierenfunktionseinschränkung

Die Enalapril- und Enalaprilatexposition sind bei Patienten mit Niereninsuffizienz erhöht. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 40-60 ml/min) war die Steady-State-AUC von Enalaprilat nach der Anwendung von 5 mg/Tag ca. doppelt so groß wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance $\leq$ 30 ml/min), war die AUC ca. achtmal größer. Die effektive Halbwertszeit von Enalaprilat nach Mehrfachdosen ist bei Niereninsuffizienz in diesem Stadium verlängert, das Erreichen des Steady-State ist verzögert (siehe Abschnitt 4.2).

Enalaprilat kann mittels Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden. Enalaprilat ist mit einer Rate von 62 ml/min dialysierbar.

Stillzeit

Nach einer oralen Einzelgabe von 20 mg bei fünf postpartalen Frauen betrug die durchschnittliche Spitzenkonzentration von Enalapril in der Milch 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme 1,7 μ g/l (Varianzbereich 0,54 bis 5,9 μ g/l). Der durchschnittliche Spitzenspiegel von Enalaprilat lag bei 1,7 μ g/l (Varianzbereich 1,2 bis 2,3 μ g/l). Konzentrationsspitzen traten zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb von 24 Stunden auf. Bei Anwendung der Daten zu den Spitzenkonzentrationen in der Milch würde die geschätzte maximale Aufnahme eines ausschließlich mit Muttermilch ernährten Kindes etwa 0,16 % der mütterlichen gewichtsangepassten Dosis betragen. Eine Frau, die Enalapril 10 mg täglich über 11 Monate eingenommen hatte, zeigte Spitzenkonzentrationen von Enalapril in der Milch von 2 μ g/l 4 Stunden nach der Einnahme und Spitzenkonzentrationen von Enalaprilat von 0,75 μ g/l etwa 9 Stunden nach der Einnahme. Die über 24 Stunden in der Milch gemessene Gesamtmenge von Enalapril belief sich auf 1,44 μ g/l und 0,63 μ g/l für Enalaprilat. Die Konzentrationen von Enalaprilat in der Milch waren 4 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis von Enalapril von 5 mg bei einer Mutter

und nach der Gabe einer Einzeldosis von Enalapril von 10 mg bei zwei Müttern nicht nachweisbar (< 0,2 µg/l). Die Enalaprilkonzentrationen wurden nicht bestimmt.

Pharmakokinetik von Lercanidipin

Absorption

Nach oraler Anwendung wird Lercanidipin vollständig resorbiert. Die Spitzenplasmakonzentration wird nach circa 1,5-3 Stunden erreicht.

Die beiden Enantiomere von Lercanidipin zeigen ein ähnliches Plasmaspiegelprofil: Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ist die gleiche und die maximale Plasmakonzentration und die AUC liegen für das (S)-Enantiomer durchschnittlich um das 1,2-fache höher. Die Eliminationshalbwertszeiten der beiden Enantiomere sind im Wesentlichen gleich. Eine gegenseitige Umwandlung der Enantiomere „in vivo“ wird nicht beobachtet.

Aufgrund des hohen First-Pass-Metabolismus liegt die absolute Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Lercanidipin bei nicht nüchternen Patienten bei etwa 10 %. Allerdings ist die Bioverfügbarkeit bei Einnahme unter Nahrungskarenz bei gesunden Freiwilligen um 1/3 reduziert.

Die orale Verfügbarkeit von Lercanidipin steigt um das 4-fache an, wenn die Einnahme bis zu 2 Stunden nach einer stark fetthaltigen Mahlzeit erfolgt. Das Arzneimittel sollte folglich vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Die Verteilung aus dem Serum in Gewebe und Organe erfolgt rasch und weitgehend.

Der Grad der Plasmaprotein-Bindung von Lercanidipin beträgt mehr als 98 %. Dabei Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung die Plasmaproteinspiegel erniedrigt sind, könnte der frei verfügbare Anteil des Arzneimittels höher sein.

Biotransformation

Lercanidipin wird stark durch CYP3A4 verstoffwechselt; Muttersubstanz wird weder im Urin noch in den Fäzes gefunden. Lercanidipin wird vordringlich in inaktive Metaboliten umgewandelt und circa 50 % der Dosis werden mit dem Harn ausgeschieden.

In vitro-Untersuchungen mit humanen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Lercanidipin bei Konzentrationen, die 160-fach beziehungsweise 40-fach höher als jene lagen, die als Serumspitzenwert nach Verabreichung der 20 mg-Dosis erreicht werden, eine geringe Hemmung der beiden Enzyme CYP3A4 beziehungsweise CYP2D6 aufweist.

Zudem haben am Menschen durchgeführte Wechselwirkungsstudien ergeben, dass Lercanidipin die Serumkonzentrationen von Midazolam, einem typischen Substrat von CYP3A4, oder von Metoprolol, einem typischen Substrat von CYP2D6, nicht verändert. Folglich wird nicht erwartet, dass Lercanidipin bei therapeutischen Dosen die Biotransformation von Arzneimitteln inhibiert, die durch CYP3A4 und CYP2D6 verstoffwechselt werden.

Elimination

Die Elimination erfolgt im Wesentlichen durch Biotransformation.

Es wurde eine mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von 8-10 Stunden berechnet und die therapeutische Aktivität hält aufgrund der ausgeprägten Lipid-Membranbindung 24 Stunden an. Nach wiederholter Anwendung wurde keine Akkumulation festgestellt.

Lineare/nicht-lineare Kinetik

Die orale Verabreichung von Lercanidipin führt zu Serumkonzentrationen, die der Dosis nicht direkt proportional sind (nicht-lineare Kinetik). Nach Gabe von 10, 20 oder 40 mg zeigten die Spitzenserumkonzentrationen das Verhältnis 1:3:8 und die Flächen unter den Plasmakonzentrations-Zeitkurven das Verhältnis 1:4:18, was eine progressive Sättigung des First-Pass-Metabolismus nahelegt. Dem entsprechend nimmt die Verfügbarkeit mit steigender Dosis zu.

Spezielle Patientengruppen

Es wurde gezeigt, dass das pharmakokinetische Verhalten von Lercanidipin bei älteren Patienten und bei Patienten mit geringer bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung oder geringer bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung ähnlich desjenigen ist, das in der allgemeinen Patientenpopulation beobachtet wird. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder dialysepflichtige Patienten zeigten höhere Konzentration des Arzneimittels (circa 70 %). Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung wird die systemische Bioverfügbarkeit von Lercanidipin wahrscheinlich erhöht sein, da das Arzneimittel normalerweise weitgehend in der Leber verstoffwechselt wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Enalapril-Lercanidipin Kombination

Die potentielle Toxizität der fixen Kombination aus Enalapril und Lercanidipin wurde in Ratten untersucht, nach oraler Verabreichung und bis zu drei Monate sowie in zwei Gentoxizitätstests. Die Kombination veränderte nicht das toxikologische Profil der beiden Einzelkomponenten.

Die folgenden Daten liegen für die beiden einzelnen Komponenten, Enalapril und Lercanidipin, vor.

Enalapril

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxische Studien legen nahe, dass Enalapril keinen Einfluss auf Fertilität und Reproduktionsrate von Ratten hat und auch nicht teratogen ist. In einer Studie wurden weibliche Ratten vor der Paarung und während der Trächtigkeit behandelt und zeigten im Verlauf der Laktation eine höhere Jungtiersterblichkeit. Es konnte gezeigt werden, dass Enalapril die Plazenta passieren kann und in die Muttermilch abgegeben wird. Es wurde nachgewiesen, dass ACE-Hemmer (als Klasse) nachteilige Effekte auf die späte fetale Entwicklung induzieren können, die sich als angeborene Fehler (besonders den Schädel betreffend) oder als erhöhte fetale Sterblichkeit darstellen. Des Weiteren wurden Fetotoxizität, intrauterine Wachstumshemmung und offener Ductus arteriosus beschrieben. Diese Entwicklungsanomalien werden zum einen der direkten Wirkung von ACE-Hemmern auf das fetale Renin-Angiotensin-System zugeschrieben, zum anderen der aus der maternalen Hypotonie folgenden Ischämie und dem Abfall des fetal-plazentalen Blutflusses mit daraus resultierendem Sauerstoff-/Nahrungsmangel des Fötus zugeordnet.

Lercanidipin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die in Langzeitstudien an Ratten und Hunden beobachteten Effekte waren, direkt oder indirekt, mit den schon bekannten Effekten hoher Dosierungen von Calciumantagonisten verbunden und spiegeln vorwiegend die übertriebene pharmakodynamische Aktivität wieder.

Die Behandlung mit Lercanidipin hatte keinen Einfluss auf die Fertilität und die generelle Reproduktionsfähigkeit der Ratte, aber hohe Dosierungen induzieren einen prä- und post-Nidationsverlust und eine verzögerte Embryonalentwicklung. Es gibt keinen Hinweis auf einen teratogenen Effekt in Ratten und Kaninchen, aber andere Dihydropyridine wirkten in Tieren teratogen. Lercanidipin induziert Dystokie, wenn während der Wehen hohe Dosen (12 mg/kg/Tag) verabreicht werden. Die Verteilung von Lercanidipin und/oder seinen Metaboliten in schwangeren Tieren und deren Übergang in die Muttermilch wurde nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Povidon K30
Maleinsäure
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Lactose-Monohydrat
Natriumstearyl fumarat

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Talkum
Macrogol 6000
Eisenoxid, gelb (E172)
Chinolingelb (E104)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Alu/PVC/Alu-Folie Blister: 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

OPA/Alu/PVC/Alu-Folien Blister Kalenderpackung: 14, 28, 56 oder 98 Filmtabletten, in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

KRKA, d.d. Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slowenien

8. ZULASSUNGSNUMMER

135132

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.09.2013

Datum der Verlängerung der Zulassung: 28.07.2018

10. STAND DER INFORMATION

01/2022

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten des BASG - Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (<https://www.basg.gv.at/>) verfügbar.