

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enalapril/Lercanidipin ratiopharm 20 mg/10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 20 mg Enalaprilmaleat und 10 mg Lercanidipinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellgelbe bis gelbliche, runde, bikonvexe Filmtabletten

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 ratiopharm 20 mg/10 mg ist nicht für die initiale Therapie von Bluthochdruck zu verwenden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine Filmtablette pro Tag, die einmal täglich mindestens 15 Minuten vor einer Mahlzeit einzunehmen ist.

Ältere Patienten

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung von Enalapril/Lercanidipin 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 Abschnitt 4.3 und 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Enalapril/Lercanidipin ratiopharm 20 mg/10 mg darf nicht eingenommen werden:

- Bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Überempfindlichkeit gegen einen ACE-Hemmer oder Dihydropyridin-Calcium-Kanal-Blocker oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels
- Anamnestisch bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit einer Behandlung mit ACE-Hemmern Hereditärem oder idiopathischem Angioödem
- in der Schwangerschaft im zweiten und dritten Trimenon (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
- Gemeinsamer Anwendung mit Aliskiren-haltigen Produkten bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)
- bei linksventrikulärer Ausflussbehinderung (inklusive Aortenstenose)
- bei nicht behandelter Stauungsinsuffizienz
- bei instabiler Angina pectoris
- innerhalb von 1 Monat nach Auftreten eines Myokardinfarktes
- bei schwerer Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/min}$) inklusive Patienten unter Dialyse
- bei schwerer Leberfunktionsstörung
- bei gleichzeitiger Anwendung von:
 - starken CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5)
 - Cyclosporin (siehe Abschnitt 4.5)
 - Grapefruitsaft (siehe Abschnitt 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, salzartermer Diät, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, mit oder ohne damit einhergehender 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.

Sick-Sinus-Syndrom

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

Linksventriuläre Dysfunktion und ischämische Herzkrankheit

Auch wenn in Studien mit hämodynamischer Kontrolle keine Beeinträchtigung der Ventrikelfunktion festgestellt wurde, muss bei Patienten mit linksventriulärer Dysfunktion dennoch die Behandlung mit Calciumkanal-Blockern mit Vorsicht erfolgen. 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).

Anwendung bei Nierenfunktionsstörung

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

Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zugrunde liegender Nierenerkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose, wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Enalapril über Nierenversagen berichtet. Bei rascher Diagnose und entsprechender Therapie ist ein Nierenversagen unter Enalapril-Therapie normalerweise reversibel.

Bei manchen Hypertonikern ohne manifeste, vorbestehende Nierenerkrankung kann es bei der Kombination von Enalapril mit einem Diuretikum zum Anstieg von Serum-Harnstoff und -Kreatinin im Blut kommen. Eine Dosisreduktion von Enalapril und/oder ein Absetzen des Diuretikums können erforderlich sein. In diesen Fällen ist an eine möglicherweise zugrundeliegende Nierenarterienstenose zu denken. (siehe Abschnitt 4.4, Renovaskuläre Hypertonie).

Renovaskuläre Hypertonie

Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere haben unter ACE-Hemmer-Therapie ein erhöhtes Risiko für einen Blutdruckabfall oder eine Niereninsuffizienz. Selbst bei geringen Veränderungen des Serum-Kreatinins kann es zu einem Verlust der Nierenfunktion kommen. Bei diesen Patienten ist die Therapie unter engmaschiger ärztlicher Überwachung der Nierenfunktion und mit niedrigen Dosen und vorsichtiger Titration einzuleiten.

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 ratiopharm 20 mg/10 mg nicht empfohlen.

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 und manchmal mit letalem Ausgang fortschreitet. Der Mechanismus 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

Bei Patienten, die ACE-Hemmern erhielten, wurde über Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne besondere Risikofaktoren tritt selten eine Neutropenie auf. Enalapril sollte 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 Nierenfunktionsstörung. Bei einigen dieser Patienten traten schwere Infektionen auf, die in wenigen Fällen auch nicht auf intensive Antibiotika-Therapie ansprachen. Wenn Enalapril bei solchen Patienten angewendet wird, ist eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl ratsam und die Patienten sollten angewiesen werden, ihrem Arzt jegliches Anzeichen einer Infektion zu melden.

Überempfindlichkeit/ angioneurotisches Ödem

Angioneurotische Ödeme von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden unter ACE-Hemmern einschließlich Enalapril berichtet. Sie können zu jedem Zeitpunkt während der Therapie auftreten. 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. Auch wenn in Fällen mit einer Schwellung der Zunge keine Atemnot auftritt, kann eine längere Beobachtung der Patienten erforderlich sein, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden unter Umständen nicht ausreichend ist.

Sehr selten wurde im Zusammenhang mit einem Angioödem mit Schwellungen von Larynx oder Zunge über Todesfälle berichtet. Bei Patienten, bei denen Zunge, Glottis oder Larynx betroffen sind, besteht die Gefahr einer Atemwegsobstruktion, insbesondere bei Patienten mit Atemwegsoperationen in der Vorgeschichte.

Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind und möglicherweise eine Atemwegsobstruktion verursachen, ist unverzüglich eine geeignete Therapie zu verabreichen, z.B. subkutane Gabe von Adrenalinlösung 1:1.000 (0,3ml bis 0,5ml) 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 unter ACE-Hemmern eine höhere Inzidenz von Angioödem 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 auch 4.3).

Gleichzeitige Anwendung von mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus):

Bei Patienten, die eine gleichzeitige Therapie mit mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) erhalten, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko eines Angioödems (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge, mit oder ohne Beeinträchtigung der Atemwege) (siehe Abschnitt 4.5).

Anaphylaktische Reaktionen während einer Desensibilisierung mit Hymenopteraagiften

Selten kam es bei Patienten die ACE-Hemmer parallel zu einer Desensibilisierungstherapie gegen Hymenoptera-Giftstoffe erhielt 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 bei Patienten, die ACE-Hemmer während einer Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Apherese mit Dextranulfat erhielten, zu lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen. Diese Reaktionen können vermieden werden, indem man die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese zeitweise unterbricht.

Hypoglykämie

Diabetiker, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden und mit der Einnahme eines ACE-Hemmers beginnen, sollten aufgefordert werden eine engmaschige Überwachung auf Hypoglykämie durchzuführen, insbesondere während des ersten Monats einer gleichzeitigen Anwendung (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, 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.

Hyperkaliämie

Ein Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration wurde bei einigen Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie einschließlich Enalapril beobachtet. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind: Niereninsuffizienz, Verschlechterung der Nierenfunktion; Alter (> 70 Jahre); Diabetes mellitus, interkurrente Ereignisse, insbesondere Dehydratation, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose und gleichzeitige Therapie mit kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparaten oder kaliumhaltiger Salzsubstitution; sowie gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Werte führen können (z.B. Heparin, Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol). Die Anwendung von Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzpräparaten, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, kann unter Umständen zu einem erheblichen Anstieg des Kaliumwerts im Serum führen. Eine Hyperkaliämie kann schwere, manchmal tödliche Arrhythmien verursachen. Falls die gleichzeitige Anwendung von Enalapril und von einer der oben genannten Substanzen als angemessen angesehen wird, ist bei der Anwendung Vorsicht geboten und eine regelmäßige Überwachung des Kaliumwerts im Serum durchzuführen (siehe Abschnitt 4.5).

Lithium

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

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

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 ratiopharm 20 mg/10 mg 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).

Auch die Anwendung von Lercanidipin während der Schwangerschaft oder bei Frauen, die schwanger werden könnten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).

Stillzeit

Während der Stillzeit wird der Gebrauch von Enalapril/Lercanidipin ratiopharm 20 mg/10 mg nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Kombination wurden bei Kindern nicht untersucht.

Alkohol

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die antihypertensive Wirkung von Enalapril/Lercanidipin ratiopharm 20 mg/10 mg Filmtabletten 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)

Klinische Daten zeigen, dass die duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern oder Aliskiren gegenüber der Anwendung eines einzelnen RAAS-wirksamen Wirkstoffs mit einer größeren Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Verringerung der Nierenfunktion (einschließlich akutes

Nierenversagen) verbunden ist (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Kaliumsparende Diuretika oder Kaliumpräparate

ACE-Hemmer mildern den Kaliumverlust durch Diuretika. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serum-Kaliums führen. Wenn die gleichzeitige Anwendung aufgrund einer nachgewiesenen Hypokaliämie angezeigt ist, sollte sie mit Vorsicht und unter häufiger Überprüfung des Serum-Kaliums erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

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

Andere Antihypertensiva

Die gleichzeitige Anwendung mit diesen Substanzen kann die blutdrucksenkende Wirkung von Enalapril verstärken. Auch die gleichzeitige Anwendung von Glyceroltrinitrat und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter senken.

Lithium

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Lithium wurden ein reversibler Anstieg der Serum-Lithium-Konzentration und toxischer Effekte beobachtet. Die gleichzeitige Therapie mit Thiaziddiuretika kann die Serum-Lithium-Konzentration und damit das Risiko einer Lithium-Toxizität unter ACE-Hemmer-Therapie erhöhen. Die Anwendung von Enalapril mit Lithium wird deshalb nicht empfohlen; sollte diese Kombination jedoch erforderlich sein, ist die Serum-Lithium-Konzentration sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4)

Trizyklische Antidepressiva / Neuroleptika / Anästhetika / Narkotika

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

Nicht steroidale Antiphlogistika (NSAID), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Inhibitoren

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID), 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 NSAID, einschließlich selektive COX-2-Hemmer, abgeschwächt werden. Die gleichzeitige Verabreichung von NSAID (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.

Gold

Selten werden bei Patienten, die eine Behandlung mit Goldinjektionen (Natrium- Aurothiomalat) und begleitender ACE-Hemmer-Therapie (einschließlich Enalapril) erhalten, Nitritoide Reaktionen beobachtet (die Symptome beinhalten Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie).

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern abschwächen.

Antidiabetika

Epidemiologische Studien weisen auf eine mögliche Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale Antidiabetika) hin, so dass das Risiko einer Hypoglykämie besteht. Diese Fälle treten offenbar insbesondere in den ersten Wochen der kombinierten Behandlung sowie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung auf (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Alkohol

Alkohol erhöht den blutdrucksenkenden Effekt der ACE-Hemmer.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und β -Blocker

Enalapril kann problemlos zusammen mit Acetylsalicylsäure (in kardiologischen Dosen), Thrombolytika und β -Blockern angewendet werden.

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

Bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit mTOR-Inhibitoren erhalten, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Angioödem (siehe Abschnitt 4.4).

Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)

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

Lercanidipin

Inhibitoren von CYP3A4

Lercanidipin wird durch das Enzym CYP3A4 metabolisiert, so dass gleichzeitig verabreichte Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 mit dem Metabolismus und der Ausscheidung von Lercanidipin interagieren können.

Die Kombination von Lercanidipin und starken Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Erythromycin, Troleandomycin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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).

Cyclosporin

Cyclosporin und Lercanidipin dürfen nicht gemeinsam angewendet werden (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.

Grapefruitsaft

Lercanidipin darf nicht zusammen mit Grapefruitsaft angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Alkohol

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

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.

Induktoren von CYP3A4

Die gleichzeitige Anwendung von Lercanidipin mit CYP3A4-Induktoren wie Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin, 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.

Digoxin

Die gleichzeitige Gabe von 20 mg Lercanidipin ergab bei chronisch mit β -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 β -adrenerger Rezeptoren angewendet werden.

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. Demgegenüber nahm die AUC von Simvastatin um 56 % und diejenige seines aktiven Hauptmetaboliten, β -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.

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 Abschnitte 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, soll 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, ist die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abzusetzen und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung zu beginnen.

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). Es wurde eine maternale Oligohydramnie beobachtet, vermutlich als Zeichen einer verringerten fetalen Nierenfunktion, die zu Kontrakturen der Gliedmassen, kraniofazialen Deformationen und zu einer hypoplastischen Entwicklung der Lunge führen kann. 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

Tierstudien ergaben keinen Nachweis auf eine teratogene Wirkung von Lercanidipin, andere Dihydropyridin-Verbindungen hingegen zeigten teratogene Wirkungen. Es liegen keine klinischen Daten über die Exposition während der Schwangerschaft vor, daher wird der Gebrauch von Lercanidipin während der Schwangerschaft nicht oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, außer bei Verwendung wirksamer Verhütungsmaßnahmen, empfohlen.

Enalapril und Lercanidipin in Kombination

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 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 ratiopharm 20 mg/10 mg 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 ratiopharm 20 mg/10 mg in Betracht gezogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter notwendig ist und das Kind auf Nebenwirkungen überwacht wird.

Lercanidipin

Es ist nicht bekannt, ob Lercanidipin in die Muttermilch übergeht.

Enalapril und Lercanidipin in Kombination

Daher ist die Anwendung von Enalapril/Lercanidipin ratiopharm 20 mg/10 mg während der Stillzeit nicht anzuwenden.

Fertilität

Bei einigen mit Kanalblockern behandelten Patienten wurde über reversible biochemische 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 ratiopharm 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 wurde in fünf doppelblinden, kontrollierten, klinischen Studien und in zwei langfristigen, offenen Verlängerungsphasen untersucht. Insgesamt erhielten 1.141 Patienten Enalapril/Lercanidipin 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 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 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).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich:	Thrombozytopenie
Selten:	Hämoglobin erniedrigt
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten:	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich:	Hyperkaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich:	Angst
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Schwindelgefühl, Kopfschmerz
Gelegentlich:	Schwindel orthostatisch

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich:	Vertigo (Schwindel)
Selten:	Tinnitus
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Tachykardie, Palpitationen
Gefäßkrankungen	
Gelegentlich:	Hitzegefühl, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Husten
Selten:	Halstrockenheit, Schmerzen im Oropharynx
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich:	Abdominalschmerz, Obstipation, Übelkeit
Selten:	Dyspepsie, Lippenödem, Erkrankung der Zunge, Diarrhö, Mundtrockenheit, Gingivitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	ALT erhöht, AST erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich:	Erythem
Selten:	Angioödem, schwellendes Gesicht, Dermatitis, Ausschlag, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich:	Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	Pollakisurie
Selten:	Nykturie, Polyurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Selten:	Erektionsstörung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich:	Asthenie, Ermüdung, Wärmegefühl, Ödem peripher

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

Zusätzliche Informationen zu den einzelnen Inhaltsstoffen.

Enalapril-Monotherapie

Zur den für Enalapril berichteten Nebenwirkungen gehören:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Anämie (einschließlich aplastischer und hämolytischer Formen)

Selten: Neutropenie, Hämoglobin erniedrigt, Hämatokrit erniedrigt, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarkdepression, Panzytopenie, Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankungen.

Endokrine Erkrankungen:

Nicht bekannt: Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Gelegentlich: Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Kopfschmerz, Depression

Gelegentlich: Verwirrtheit, Somnolenz Schlaflosigkeit, Nervosität, Parästhesie Vertigo (Schwindel)

Selten: Abnorme Träume, Schlafstörungen

Augenerkrankungen:

Sehr häufig: Verschwommenes Sehen

Herzerkrankungen und Gefäßerkrankungen:

Sehr häufig: Schwindelgefühl

Häufig: Hypotonie (einschließlich Orthostasesyndrom), Synkope, Brustkorbschmerz, Rhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie.

Gelegentlich: Orthostasesyndrom, Palpitationen, Myokardinfarkt oder apoplektischer Insult*, möglicherweise infolge einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum

Sehr häufig: Husten

Häufig: Dyspnoe

Gelegentlich: Rhinorrhoe, rauher Hals und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma

Selten: Pulmonale Infiltrate, Rhinitis, allergische Alveolitis /eosinophile Pneumonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Diarrhoe, Abdominalschmerz, Geschmacksveränderung

Gelegentlich: Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Anorexie, Magenreizung,, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus.

Selten: Stomatitis/aphthöse Ulzerationen, Glossitis

Sehr selten: intestinales Angioödem

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Leberversagen, Hepatitis – entweder hepatozellulär oder cholestatisch , Hepatitis einschließlich Nekrose, 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: Diaphoresis, Pruritus, Urtikaria, Alopezie.

Selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Dermatitis exfoliativa, toxische epidermale Nekrolyse, Pemphigus, Erythrodermie

Ein Symptomenkomplex wurde berichtet, der mit einigen oder allen der folgenden Symptome einhergehen kann: Fieber, Serositis, Vaskulitis, Myalgie/Myositis, Arthralgie/Arthritis, ANA positiv, ESR erhöht, Eosinophilie und Leukozytose. Ausschlag, Photosensitivität oder andere dermatologische Manifestationen können auftreten.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Nierenfunktionsstörung, 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: Muskelkrämpfe, Hitzegefühl, Tinnitus, Unwohlsein, Fieber

Untersuchungen

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

Lercanidipin-Monotherapie

Bei circa 1,8 % der behandelten Patienten traten Nebenwirkungen auf.

Die aus kontrollierten klinischen Studien am häufigsten mitgeteilten Nebenwirkungen bestanden in Kopfschmerz, Schwindelgefühl, periphere Ödeme, Tachykardie, Palpitationen, Hautrötung (Flush) und traten jeweils bei weniger als 1 % der Patienten auf.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeit

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Somnolenz

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerz, Schwindelgefühl

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie, Palpitationen
Selten: Angina pectoris

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hautrötung (Flush)
Sehr selten: Synkope

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhoe, Abdominalschmerz, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Rash

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Polyurie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: periphere Ödeme
Selten: Asthenie, Fatigue

Anhand von Spontanberichten wurden seit der Einführung auf dem Markt sehr selten die folgenden Nebenwirkungen mitgeteilt (<1/10.000): Zahnfleischhypertrophie, reversible Serumspiegelerhöhung hepatischer Transaminasen, Hypotonie, häufiges Harnlassen und Brustkorbschmerz.

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 direkt 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 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, Schwindelgefühl, Angst und Husten auftreten. Nach Einnahme von 300 mg bzw. 440 mg Enalapril wurden 100- bzw. 200-fach höhere Serumkonzentrationen von Enalaprilat festgestellt als normalerweise unter therapeutischen Dosen.

Wie mit anderen Dihydropyridinen muss bei einer Überdosierung von Lercanidipin mit einer übermäßigen peripheren Vasodilatation, einer ausgeprägten Hypotonie und einer Reflextachykardie gerechnet werden.

Behandlung bei Überdosierung mit Enalapril und Lercanidipin allein:

Zur Behandlung einer Überdosierung von 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 kann in Fällen einer schweren Hypotonie, Bradykardie und Bewusstlosigkeit eine kardiovaskuläre Unterstützung nützlich sein, wobei der Bradykardie mit intravenösem Atropin begegnet wird.

Angesichts der langfristigen pharmakologischen Wirkung von Lercanidipin muss der kardiovaskuläre Status von Patienten, die eine Überdosierung zu sich genommen haben, mindestens 24 Stunden lang überwacht werden. Es liegen keine Angaben über den Nutzen einer Dialyse vor. Angesichts der hohen Lipophilie des Arzneimittels ist es sehr unwahrscheinlich, dass Serumspiegel Aufschluss über die Dauer der Risikophase geben. Eine Dialyse könnte unwirksam sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker: Enalapril und Lercanidipin.

ATC-Code: C09BB02

Enalapril/Lercanidipin ratiopharm 20 mg/10 mg Filmtabletten ist eine fixe Kombination aus einem ACE-Hemmer (Enalapril) und 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 zu der vasokonstriktorisch 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.

ACE ist mit Kininase II identisch. Daher ist es möglich, dass Enalapril auch den Abbau des Bradykinin, einem stark vasodepressorischen 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 Blutdruckeinstellung führt. Ein abruptes Absetzen von Enalapril ging nicht mit einem übermäßigen Blutdruckanstieg einher.

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

Bei Patienten mit essentieller 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 mit Enalapril 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 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 Anwendung der Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptorblocker untersucht. ONTARGET war eine Studie, die bei Patienten mit anamnestisch bekannten kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen oder mit Typ-2-Diabetes, mit Nachweis einer Schädigung des Endorgans, durchgeführt wurde. VA NEPHRON-D war eine Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und diabetischer Nephropathie.

In diesen Studien hat sich keine signifikante, vorteilhafte Wirkung auf das renale und/oder kardiovaskuläre Behandlungsergebnis und die Mortalität gezeigt. Gleichzeitig wurde im Vergleich zur Monotherapie ein erhöhtes Risiko einer Hyperkaliämie, einer akuten Nierenschädigung und/oder einer Hypotonie beobachtet. Angesichts ihrer ähnlichen pharmakodynamischen Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch für andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker relevant. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorblocker sollten daher bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) war eine Studie, in welcher der Nutzen der Anwendung von Aliskiren als Zusatz zu einer Standardtherapie (ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung, Herz-Kreislauf-Erkrankung oder beiden untersucht wurde. Die Studie wurde aufgrund eines erhöhten Risikos für unerwünschte Behandlungsergebnisse vorzeitig beendet. In der Aliskiren-Gruppe kam es im Vergleich zur Placebogruppe zu einer höheren Anzahl von kardiovaskulären bedingten Todesfällen und Schlaganfällen. Zudem wurden in der Aliskiren-Gruppe häufiger unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse von Interesse (Hyperkaliämie, Hypotonie und Nierenfunktionsstörung) beobachtet als in der Placebogruppe.

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. Trotz seiner kurzen pharmakokinetischen Halbwertszeit im Plasma besitzt Lercanidipin 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.

Kombination Enalapril/Lercanidipin 10 mg/10 mg

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.

Kombination Enalapril/Lercanidipin 20 mg/10 mg

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 %; $p = 0,325$).

Kombination Enalapril/Lercanidipin 20 mg/20 mg

In einer plazebo- 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 Plazebo ($p < 0,001$). 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 Plazebo ($p < 0,001$) und gegenüber beiden Monotherapien ($p < 0,01$) beobachtet. Im Rahmen der Kombinationstherapie mit 20 mg/20 mg erreichte im Vergleich zu Plazebo 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

Resorption

Enalapril wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert, wobei die maximalen Plasmakonzentrationen innerhalb einer Stunde erreicht werden. Nach oraler Einnahme von Enalapril in Tablettenform beträgt die Resorption ungefähr 60 %, basierend auf der Wiederfindungsrate im Urin. Die Resorptionsrate nach oraler Einnahme von 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 4 Stunden nach oraler Gabe einer Enalapriltablette. Die effektive Akkumulationshalbwertszeit von Enalaprilat nach mehreren oralen Dosen beträgt 11 Stunden. Bei

Patienten mit normaler Nierenfunktion wurden die Steady-State-Konzentrationen von Enalaprilat im Serum nach vier Behandlungstagen 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 > 30 ml/min), war die AUC ca. 8-fach 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. Die Dialyse-Clearance beträgt 62 ml/min.

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 µg/l (Varianzbereich 0,54 bis 5,9 µg/l). Der durchschnittliche Spitzenspiegel von Enalaprilat lag bei 1,7 µg/l (Varianzbereich 1,2 bis 2,3 µg/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 µg/l 4 Stunden nach der Einnahme und Spitzenkonzentrationen von Enalaprilat von 0,75 µg/l etwa 9 Stunden nach der Einnahme. Die über 24 Stunden in der Milch gemessene Gesamtmenge von Enalapril belief sich auf 1,44 µg/l und 0,63 µg/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

Resorption

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 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 %. Da bei 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 Lipidmembranbindung 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.

Zusätzliche Informationen für spezielle Gruppen

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:

Mikrokristalline Cellulose
Natriumhydrogencarbonat
Vorverkleisterte Stärke

Natriumstärkeglycolat (Typ A)
Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose
Macrogol 6000
Talkum
Titandioxid (E 171)
Eisenoxid, gelb (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyamid-Aluminium-PVC/Aluminium-Blisterpackungen

Packungen mit 14, 28, 30, 50, 56 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 135984

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.02.2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12.11.2019

10. STAND DER INFORMATION

08.2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig