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. Wenn klinisch angemessen, kann die direkte Umstellung von der Monotherapie auf die Behandlung mit dem fixen Kombinationspräparat erwogen werden.

<u>Dosierung</u>
Die empfohlene Dosis beträgt eine Filmtablette pro Tag, die mindestens 15 Minuten vor einer Mahlzeit einzunehmen ist.

<u>Ältere Patienten</u>
Die Dosierung hat sich nach der Nierenfunktion des Patienten zu richten (siehe „Patienten mit Nierenfunktionsstörung“).

<u>Patienten mit Nierenfunktionsstörung</u>
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 beim Einleiten der Behandlung bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung geboten.

<u>Patienten mit Leberfunktionsstörung</u>

Enalapril/Lercanidipin 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 ratiopharm 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 Arzneimittel sollte nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen einen ACE-Hemmer oder Dihydropyridin-Calcium-Kanal-Blocker 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
- in der Schwangerschaft im zweiten und dritten Trimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- linksventrikuläre Ausflussbehinderung (inklusive Aortenstenose)
- nicht behandelte kongestive Herzinsuffizienz
- instabile Angina pectoris oder kürzlich (innerhalb 1 Monats) erfolgter Myokardinfarkt
- schwere Leberfunktionsstörung
- schwere Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min) inklusive Patienten unter Dialyse
- gleichzeitige Anwendung von:
    - starken CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5)
    - Ciclosporin (siehe Abschnitt 4.5)
    - Grapefruitsaft oder Grapefruitsaft (siehe Abschnitt 4.5)
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Enalapril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Enalapril/Lercanidipin mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

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, salzarmer 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 einmassiver 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 erhöht hat.

Bei manchen 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
Lercanidipin ist mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom (ohne Schrittmacher).

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 einige kurz wirksame Dihydropyridinen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko in Patienten mit ischämischer Herzkrankheit aufweisen. Obwohl Lercanidipin langanhaltend wirksam ist, ist bei solchen Patienten Vorsicht geboten.

Einige Dihydropyridine können in seltenen Fällen zu präkordialen 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 auftreten (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 erfolgt bei diesen Patienten als 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 Erkennung und entsprechender Therapie ist ein Nierenversagen unter Enalapril-Therapie normalerweise reversibel.

Bei manchen Hypertonikern ohne manifeste, vorbestehende Nierenerkrankung kam es bei der Kombination von Enalapril mit einem Diuretikum zum Anstieg von Harnstoff und -Kreatinin im Blut. 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 für diese Patienten 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 oder Hepatitis beginnt und bis zur fulminanten hepatischen Nekrose 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.

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.

Neutropenie/Agranulozytose
Bei Patienten, die ACE-Hemmern erhielten, wurde über Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Selten tritt bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne weitere Risikofaktoren 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, jegliches Anzeichen einer Infektion zu berichten.

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 (0,3 ml bis 0,5 ml) und/oder es sind Maßnahmen zur Sicherung der Durchgängigkeit der Atemwege zu treffen.

Im Vergleich mit Patienten nicht-schwarzer Hautfarbe wurde bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe unter ACE-Hemmern eine höhere Inzidenz von Angioödemen 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 begonnen werden. Eine Behandlung mit Enalapril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Bei Patienten, die eine gleichzeitige Therapie mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin erhalten, kann das Risiko eines Angioödems (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge, mit oder ohne Beeinträchtigung der Atemwege) erhöht sein (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 Hymenopteragiften
Selten kam es bei Patienten die ACE-Hemmer parallel zu einer Desensibilisierungstherapie gegen Hymenopteragifte erhielten 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 Dextransulfat erhielten 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 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.

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. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol, auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt, und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin Rezeptor Blocker sollten bei Patienten, die ACE Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden und Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (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 setzen die Lercanidipin-Serumspiegel herab, so dass die Wirksamkeit von Lercanidipin geringer als erwartet ausfallen kann (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 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, wenn angemessen, 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 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 blutdrucksenkender Arzneimittel verstärken kann (siehe Abschnitt 4.5).

Natrium
Enalapril/Lercanidipin ratiopharm 20 mg/10 mg enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die antihypertensive Wirkung von Enalapril/Lercanidipin 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

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

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

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, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel
Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Enalapril 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 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 mit den oben genannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

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.

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 Vasodilatatoren kann den Blutdruck weiter senken.

Lithium

Unter der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und Lithium wurden reversible Anstiege der Serum-Lithium-Konzentrationen und Toxizität berichtet. Weiters kann eine gleichzeitige Therapie mit Thiaziddiuretika die Lithiumwerte und damit das Risiko einer Lithium-Toxizität unter einer ACE-Hemmer-Therapie erhöhen. Die Anwendung von Enalapril mit Lithium wird nicht empfohlen, sollte diese Kombination aber erforderlich sein, sind die Lithiumwerte 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 NSAR, 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 gewöhnlich reversibel. Selten kann es auch zu akutem Nierenversagen kommen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter 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 ß-Blocker
Enalapril kann problemlos gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (in kardiologischen Dosen), Thrombolytika und ß-Blockern angewendet werden.

Lercanidipin

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

Inhibitoren von CYP3A4
Lercanidipin wird bekanntlich durch das Enzym CYP3A4 metabolisiert. Folglich können gleichzeitig verabreichte Inhibitoren von CYP3A4 mit dem Metabolismus und der Elimination von Lercanidipin interagieren. In einer Interaktionsstudie mit einem starken Hemmstoff von CYP3A4, Ketoconazol, wurde ein beträchtlicher Anstieg des Plasmaspiegels von Lercanidipin beobachtet (ein 15-facher Anstieg der AUC und ein 8-facher Anstieg der C_{max} beim Einsatz des Eutomer S-Lercanidipin). Eine gleichzeitige Verabreichung von Lercanidipin mit CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Erythromycin, Troleandomycin, Clarithromycin) ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.3).

Ciclosporin
Ein Anstieg der Plasmaspiegel sowohl von Lercanidipin als auch von Ciclosporin wurde bei gleichzeitiger Gabe beobachtet. In einer Studie mit jungen gesunden Probanden veränderten sich bei Gabe von Ciclosporin 3 Stunden nach Lercanidipin die Plasmaspiegel von Lercanidipin nicht, während die AUC von Ciclosporin um 27% anstieg. Die gemeinsame Anwendung von Lercanidipin mit Ciclosporin führte jedoch zu einem dreifachen Anstieg des Plasmaspiegels von Lercanidipin und einem Anstieg der AUC von Ciclosporin um 21%.
Ciclosporin und Lercanidipin dürfen nicht gemeinsam angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Grapefruit oder Grapefruitsaft
Wie bei anderen Dihydropyridinen reagiert der Stoffwechsel von Lercanidipin empfindlich auf eine Hemmung durch Grapefruit oder Grapefruitsaft, was eine erhöhte systemische Verfügbarkeit und verstärkte blutdrucksenkende Wirkung zur Folge hat. Lercanidipin sollte nicht zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

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 (siehe Abschnitt 4.4).

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

Vorsichtsmaßnahmen inklusive Dosisanpassung

Substrate von CYP3A4
Bei gleichzeitigem Verschreibung von Lercanidipin mit anderen Substraten von CYP3A4, wie Terfenadin, Astemizol, Antiarrhythmika der Klasse III (wie z. B. Amiodaron, Chinidin, Sotalol) ist Vorsicht geboten.

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 verringert (tmax von 1,75 auf 3 Stunden verlängert). Es traten keine Änderungen der Midazolam-Konzentrationen auf.

Metoprolol
Bei gleichzeitiger Verabreichung von Lercanidipin mit Metoprolol – einem überwiegend über die Leber 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 des hepatischen Blutflusses bedingt sein und könnte folglich auch bei anderen Präparaten dieser Substanzklasse

auftreten. Trotzdem kann Lercanidipin sicher zusammen mit Blockern β-adrenerger Rezeptoren angewendet werden, eine Dosisanpassung kann jedoch erforderlich sein.

Digoxin
Die gleichzeitige Gabe von 20 mg Lercanidipin ergab bei chronisch mit ß-Methyldigoxin behandelten Patienten keinen Nachweis für eine pharmakokinetische Wechselwirkung. Jedoch wurde ein mittlerer Anstieg der Digoxin C_{max} von 33 % gezeigt, 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.

Gleichzeitige Gabe mit anderen Arzneimitteln

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.

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.

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, während die AUC von Simvastatin um 56 % und diejenige seines aktiven Hauptmetaboliten, ß-Hydroxysäure, um 28 % zunahm. 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 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
Es liegen keine Daten zur Anwendung von Lercanidipin bei schwangeren Frauen vor.
Tierstudien zeigten keinen teratogenen Effekt (siehe Abschnitt 5.3), diese wurden aber mit anderen Dihydropyridin-Präparaten beobachtet. Lercanidipin wird während der Schwangerschaft und für Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode einsetzten, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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 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 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/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 in Kombination
Daher darf Enalapril/Lercanidipin während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität
Es sind keine klinischen Daten zu Lercanidipin verfügbar. 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 hat 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 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
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich:	Hitzegefühl, Hypotonie
Selten:	Kreislaufkollaps
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 Unterhautgewebes	
Gelegentlich:	Erythem
Selten:	Angioödem, schwellendes Gesicht, Dermatitis, Ausschlag, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
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.
Die berichteten Nebenwirkungen bei einer der Einzelkomponenten (Enalapril oder Lercanidipin) können auch potenzielle Nebenwirkungen mit Enalapril/Lercandipin ratiopharm hervorrufen, auch wenn diese nicht in klinischen Studien oder nach der Markteinführung beobachtet wurden.

Enalapril-Monotherapie

Zu 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, Knochenmarksdepression, Panzytopenie, Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankungen.

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:
Gelegentlich: Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4)

Psychiatrische Erkrankungen:
Häufig: Depression
Gelegentlich: Verwirrtheit, Nervosität, Schlaflosigkeit
Selten: Abnorme Träume, Schlafstörungen

Erkrankungen des Nervensystems:
Sehr häufig: Schwindel
Häufig: Kopfschmerz, Synkope, Geschmacksänderung
Gelegentlich: Somnolenz, Parästhesie, Vertigo (Schwindel)

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 infolge einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)
* Die Inzidenzraten waren mit jenen unter Plazebo und in den aktiven Kontrollgruppen in klinischen Studien vergleichbar.

Gefäßerkrankungen
Häufig: Hypotonie (einschließlich Orthostasesyndrom)
Gelegentlich: Flushing, Orthostasesyndrom
Selten: Raynaud-Phänomen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Sehr häufig: Husten
Häufig: Dyspnoe
Gelegentlich: Rhinorrhoe, rauer Hals und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma
Selten: Pulmonale Infiltrate, Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Übelkeit
Häufig: Diarrhoe, Abdominalschmerz
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 Unterhautgewebes
Häufig: Ausschlag, Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem: über angioneurotisches Ödem des Gesichts, der Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4)
Gelegentlich: Diaphorese, 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.

Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Gelegentlich: Muskelkrämpfe

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: Unwohlsein, Fieber

Untersuchungen
Häufig: Hyperkaliämie, erhöhtes Serum-Kreatinin
Gelegentlich: Erhöhter Blutharnstoff, Hyponatriämie
Selten: Erhöhte Leberenzymwerte, erhöhtes Serum-Bilirubin

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: Kopfschmerz
Gelegentlich: Schwindelgefühl
Selten: Somnolenz, Synkope

Herzerkrankungen
Häufig: Tachykardie, Palpitationen
Selten: Angina pectoris

Gefäßerkrankungen
Häufig: Hautrötung (Flush)
Gelegentlich: Hypotonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Gelegentlich: Übelkeit, Dyspepsie, Oberbauchschmerzen
Selten: Erbrechen, Diarrhoe
Nicht bekannt: gingivale Hypertrophie[1], peritoneale trübe Flüssigkeit[1]

Leber- und Gallenerkrankungen:
Nicht bekannt: Erhöhte Serum-Transaminase[1]

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Gelegentlich: Ausschlag, Pruritus
Selten: Urticaria
Nicht bekannt: Angioödem[1]

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Gelegentlich: Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Polyurie
Selten: Pollakisurie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: periphere Ödeme
Gelegentlich: Asthenie, Fatigue
Selten: Brustschmerzen

[1]Nebenwirkungen von Spontanmeldungen in der weltweiten Marktbeobachtung

In seltenen Fällen können einige Dihydropyridine zu präkordialen 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 beobachtet werden.
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 (verringerter 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, 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, führt eine Überdosierung von Lercanidipin zu einer übermäßigen peripheren Vasodilatation mit einer ausgeprägten Hypotonie und einer Reflextachykardie. 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 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.

Im Fall von Lercanidipin erfordert eine klinisch signifikante Hypotonie 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 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 Blutdruckverringerung 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 Plazebogruppe 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 Plazebogruppe.

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 Enalaprilmaleat beträgt die Resorption von Enalapril 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 hydrolisiert, einem potenten Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer. Die Spitzenplasmakonzentrationen von Enalaprilat zeigen sich etwa 4 Stunden nach oraler Gabe von Enalaprilmaleat. Die effektive Akkumulationshalbwertszeit von Enalaprilat nach mehreren oralen Enalapril Dosen beträgt 11 Stunden. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion wurden die Steady-State-Konzentrationen von Enalaprilat im Serum nach 4 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 von Enalaprilmaleat 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.

<u>Pharmakokinetik von Lercanidipin</u>

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 Entaniomere „*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/Lecanidipin 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

04.2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig