Lercaprel 20 mg/10 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 92,0 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtabletten.

Gelbe, runde, bikonvexe Tabletten (8,5 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Die Fixkombination Lercaprel 20 mg/10 mg sollte nicht für die initiale Behandlung von Bluthochdruck verwendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Patienten, deren Blutdruck durch die alleinige Behandlung mit Enalapril 20 mg nicht angemessen kontrolliert werden kann, können entweder auf eine höhere Dosis einer Enalapril- Monotherapie oder auf die Fixkombination Lercaprel 20 mg/10 mg umgestellt werden.

Eine individuelle Dosisanpassung der Einzelkomponenten kann empfohlen werden. Wenn klinisch angemessen, kann die direkte Umstellung von der Monotherapie auf die Behandlung mit der Fixkombination erwogen werden.

Dosierung

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

Ältere Patienten

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Lercaprel 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

Lercaprel 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 Lercaprel 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

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Lercaprel darf nicht eingenommen werden bei:
- Überempfindlichkeit gegen einen ACE-Hemmer oder einen Dihydropyridin-Calciumkanalblocker oder gegen einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels
- Anamnestisch bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit einer Behandlung mit ACE- Hemmern
- Hereditärem oder idiopathischem Angioödem
- Schwangerschaft im zweiten und dritten Trimenon (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
- Gemeinsamer Anwendung mit Aliskiren-haltigen Produkten bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)
- Linksventrikulärer Ausflussbehinderung, einschließlich Aortenstenose
- Unbehandelter (kongestiver) Herzinsuffizienz
- Instabiler Angina pectoris
- Innerhalb von 1 Monat nach Auftreten eines Myokardinfarkts
- Schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), einschließlich Patienten unter Hämodialyse

- Schwerer Leberfunktionsstörung
- 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 mit Enalapril kommt es 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 eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Diese tritt am wahrscheinlichsten bei Patienten mit Herzinsuffizienz höherer Schweregrade (durch die Anwendung hoher Dosen von Schleifendiuretika gekennzeichnet), bei Hyponatriämie oder Nierenfunktionsstörung auf. Diese Patienten sollten bei Therapiestart und immer dann, wenn die Dosis von Enalapril und/oder des Diuretikums angepasst wird, unter engmaschiger ärztlicher Überwachung stehen. Ähnliche Überlegungen könnten auch für Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder zerebrovaskulären Erkrankungen gelten, bei denen ein massiver Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder einem apoplektischen Insult führen kann.

Falls es zu einer Hypotonie kommt, sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden und – bei Bedarf – eine intravenöse Infusion mit Kochsalzlösung erhalten. Eine vorübergehende hypotone Reaktion ist keine Kontraindikation für die weitere Behandlung, die normalerweise ohne Schwierigkeiten durchgeführt werden kann, sobald sich der Blutdruck nach Volumensubstitution erhöht hat.

Bei manchen Patienten mit Herzinsuffizienz, die einen normalen oder niedrigen Blutdruck haben, kann Enalapril den systemischen Blutdruck unter Umständen weiter absenken. Dieser Effekt ist zu erwarten und normalerweise kein Grund zum Abbruch der Behandlung. Wenn die Hypotonie symptomatisch wird, könnte eine Reduktion der Dosis und/oder ein Absetzen des Diuretikums und/oder von 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, ist bei der Behandlung von Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion mit Calciumkanalblockern dennoch Vorsicht geboten. Es wird vermutet, dass Patienten mit ischämischer Herzkrankheit bei 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 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 beim Einleiten der Behandlung mit Enalapril bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung geboten. Die routinemäßige Kontrolle von Kalium und Kreatinin im Serum ist bei diesen Patienten Bestandteil der üblichen medizinischen Versorgung.

Vor allem 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 zugrunde liegende Nierenarterienstenose zu denken (siehe Abschnitt 4.4 Renovaskuläre Hypertonie).

Renovaskuläre Hypertonie

Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder mit 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 Lercaprel nicht empfohlen.

Leberversagen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung kann die antihypertensive Wirkung von Lercanidipin verstärkt wer-

den.
Selten wurde unter ACE-Hemmer-Behandlung ein Syndrom beobachtet, das mit cholestatischem Ikterus beginnt und bis zur fulminanten hepatischen Nekrose manchmal mit letalem Ausgang fortschreitet. Der 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. 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 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 (0,3 ml bis 0,5 ml) und/oder es sind Maßnahmen zur Sicherung der Durchgängigkeit der Atemwege zu treffen.
Im Vergleich zu Patienten mit 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).

Anaphylaktische Reaktionen während einer Desensibilisierung mit Hymenopteragiften

In seltenen Fällen 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

In seltenen Fällen 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

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 Narkose mit Substanzen erhalten, 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

Bei einigen Patienten, die mit ACE-Hemmern (einschliesslich Enalapril) behandelt wurden, wurde ein Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration 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 die gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Werte führen können (z.B. Heparin).
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)

Daten weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern oder Aliskiren das Risiko einer Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Verringerung der Nierenfunktion (einschließlich akutem Nierenversagen) erhöht. Die duale Blockade des RAAS durch die kombinierte Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern oder Aliskiren wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
Falls eine duale Blockade als unbedingt erforderlich angesehen wird, muss diese Behandlung unter Aufsicht eines Spezialisten durchgeführt werden und Nierenfunktion, Elektrolyte und Blutdruck sind engmaschig zu überwachen.
ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker 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 bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe den Blutdruck offenbar weniger stark als bei Patienten mit nicht-schwarzer Hautfarbe, vermutlich weil bei schwarzen Patienten mit Hypertonie häufig ein niedriger Plasma-Renin-Spiegel vorliegt.

Schwangerschaft

Lercaprel wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.
Eine Behandlung mit ACE-Hemmern wie Enalapril sollte während der Schwangerschaft nicht eingeleitet werden. Sofern eine kontinuierliche ACE-Hemmer-Therapie unerlässlich ist, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf eine alternative antihypertensive Behandlung mit einem bei der Anwendung in der Schwangerschaft etabliertem Sicherheitsprofil umgestellt werden. Eine Behandlung mit ACE-Hemmern ist sofort nach Diagnose einer Schwangerschaft zu stoppen, und es sollte eine alternative Therapie (sofern geeignet) begonnen werden (siehe Abschnitte 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 die Anwendung von Lercaprel 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).

Lactose

Patienten mit den seltenen hereditären Störungen Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorptionssyndrom sollten Lercaprel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die antihypertensive Wirkung von Lercaprel könnte durch andere blutdrucksenkende Arzneimittel wie Diuretika, Beta-Blocker, Alfa-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. Ist die gleichzeitige Anwendung aufgrund einer nachgewiesenen Hypokaliämie angezeigt, ist bei der Anwendung Vorsicht geboten und eine regelmäßige Überwachung des Kaliumwerts im Serum durchzuführen (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 Vasodilatatoren 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 Antirheumatika (NSAR), einschließlich selektive Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Inhibitoren

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

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

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 verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und β-Blocker

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

Lercanidipin

Inhibitoren von CYP3A4

Lercanidipin wird durch das Enzym CYP3A4 metabolisiert, so dass gleichzeitig verabreichte Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 Einfluss auf den Metabolismus und die Ausscheidung von Lercanidipin haben können.

Die Kombination von Lercanidipin mit 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 des Lercanidipin-Serumspiegels (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 jungen gesunden 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 gleichzeitige Verabreichung von Lercanidipin mit Cyclosporin verursachte eine 3-fache Steigerung der Lercanidipin-Serumkonzentrationen und eine 21-prozentige Zunahme der AUC für Cyclosporin.

Grapefruitsaft

Lercanidipin sollte 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 der 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

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

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 ß-Methyldigoxin behandelten Patienten keinen Hinweis auf eine pharmakokinetische Wechselwirkung. Mit Digoxin behandelte gesunde Freiwillige zeigten nach der Verabreichung 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 Anzeichen 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 verringert (t_{max} 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.

Cimetidin

Die gleichzeitige Verabreichung von Cimetidin mit 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 verabreicht, kam es zu keiner signifikanten Veränderung der AUC von Lercanidipin. Demgegenüber nahm die AUC von Simvastatin um 56 % und die seines aktiven Hauptmetaboliten, ß-Hydroxysäure, um 28 % zu. Es ist unwahrscheinlich, dass solche Veränderungen klinische Relevanz besitzen. Wenn Lercanidipin am Morgen und Simvastatin am Abend angewendet werden, wie dies für die Wirkstoffe angezeigt ist, wird keine Wechselwirkungen erwartet.

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) im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Epidemiologische Daten zum Teratogenitätsrisiko nach Exposition mit einem ACE-Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimester sind nicht schlüssig; jedoch kann eine leichte Erhöhung des Risikos nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollten Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, auf eine alternative antihypertensive Behandlung mit einem bei der Anwendung in der Schwangerschaft etabliertem Sicherheitsprofil umgestellt werden. Eine Behandlung mit ACE-Hemmern ist sofort nach Diagnose einer Schwangerschaft zu stoppen, und es sollte eine alternative Therapie (sofern geeignet) begonnen werden.
Es ist bekannt, dass die Exposition mit einem ACE-Hemmer während des zweiten und dritten Trimesters beim Menschen toxische Auswirkungen beim Fetus (Verringerung der Nierenfunktion, Oligohydramnion, Verzögerung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslöst (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 der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten im Hinblick auf eine Hypotonie engmaschig 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.
Für Lercanidipin liegen keine klinischen Daten über die Exposition während der Schwangerschaft vor. Daher wird die Anwendung von Lercanidipin während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, außer bei Verwendung wirksamer Verhütungsmaßnahmen, nicht 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). Lercaprel 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 Lercaprel während des Stillens von Frühgeborenen und in den ersten Wochen nach der Geburt – aufgrund des hypothetischen Risikos kardiovaskulärer und renaler Wirkungen und weil keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen – nicht empfohlen. Bei älteren Säuglingen kann die Behandlung der stillenden Mutter mit Lercaprel 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
Schlussfolgernd sollte Lercaprel während der Stillzeit nicht angewendet werden.
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 ist und keine andere Erklärung gefunden wird, sollte die Möglichkeit des Calciumkanalblockers als Ursache in Erwägung gezogen werden.

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

Lercaprel hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wird jedoch zur Vorsicht geraten, da Schwindelgefühl, Asthenie, Ermüdung und in seltenen Fällen Somnolenz auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die Sicherheit von Lercaprel wurde in fünf doppelblinden, kontrollierten, klinischen Studien und in zwei langfristigen, offenen Verlängerungsphasen untersucht. Insgesamt erhielten 1.141 Patienten Lercaprel 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 Lercap-

rel 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 Lercaprel 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 Unterhautzellgewebes	
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

Enalapril-Monotherapie

Zur den für Enalapril berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen gehören:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gelegentlich: Anämie (einschließlich aplastische und hämolytische 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)
Selten: Raynaud-Phänomen
* Die Inzidenzraten waren mit jenen unter Plazebo und in den aktiven Kontrollgruppen in klinischen Studien vergleichbar
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:
Sehr häufig: Husten Häufig: Dyspnö
Gelegentlich: Rhinorrhoe, rauer Hals und Heiserkeit Bronchospasmus/Asthma
Selten: Pulmonale Infiltrate, Rhinitis, allergische Alveolitis/eosinophile Pneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Sehr häufig: Übelkeit
Häufig: Diarrhö, Abdominalschmerz, Geschmacksänderung
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: 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.
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
Die in kontrollierten klinischen Studien am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Ödem peripher, Tachykardie, Palpitationen und Hitzegefühl, mit einem Auftreten bei jeweils weniger als 1 % der Patienten.
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: Hitzegefühl
Sehr selten: Synkope
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Selten: Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhö, Abdominalschmerz, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Selten: Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Selten: Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Selten: Polyurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Gelegentlich: Ödem peripher Selten: Asthenie, Ermüdung
In spontanen Berichten aus der Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen sehr selten (< 1/10.000) gemeldet: Zahnfleischhypertrophie, reversible Erhöhung der Lebertransaminasen im Serum, Hypotonie, Wasserlassen häufig und Brustkorbschmerz.
Einige Dihydropyridine können selten zu präkordialem Schmerz oder Angina pectoris führen. Sehr selten kann bei Patienten mit vorbestehender Angina pectoris die Häufigkeit, Dauer oder Schwere dieser Anfälle erhöht sein. Es können vereinzelt Fälle eines Myokardinfarkts auftreten.
Lercanidipin scheint keinerlei unerwünschte Wirkung auf die Blutzucker- oder Serumlipidspiegel zu haben.
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

In der Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung wurde über einige Fälle einer absichtlichen Überdosierung von Enalapril/Lercanidipin (Dosen zwischen 100-1.000 mg) mit notwendiger stationärer Aufnahme berichtet. Die beobachteten Symptome (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 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:
Die empfohlene Behandlung einer Überdosierung von Enalapril ist die intravenöse Infusion von Kochsalzlösung. Kommt es zu einer Hypotonie, sollten die Patienten in die Schocklage gebracht werden. Sofern verfügbar, kann auch eine Behandlung mittels Infusion von Angiotensin-II und/oder von intravenösen Katecholaminen in Betracht gezogen werden. Falls die Tabletten erst kürzlich eingenommen wurden, sind Maßnahmen zur Elimination von Enalaprilmaleat zu ergreifen (z. B. Erbrechen, Magenspülung, Verabreichung 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, Elektrolytwerte und Kreatinin-Konzentrationen im Serum sind kontinuierlich zu überwachen.
Bei Lercanidipin kann in Fällen einer schweren Hypotonie, Bradykardie und Bewusstlosigkeit die Unterstüt-

zung des Kreislaufs mittels intravenösem Atropin (gegen die Bradykardie) hilfreich sein.
Angesichts der verlängerten pharmakologischen Wirkung von Lercanidipin muss der kardiovaskuläre Status von Patienten nach einer Überdosis über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden überwacht werden. Über den Nutzen einer Dialyse liegen keine Informationen vor. Da die Substanz in hohem Maße lipophil ist, wird die Plasmakonzentration kaum einen Hinweis auf die Dauer der Risikophase liefern. Eine Dialyse ist unter Umständen nicht wirksam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker: Enalapril und Lercanidipin.
ATC-Code: C09BB02
Lercaprel ist die Fixkombination eines ACE-Hemmers (Enalapril) mit einem Calciumkanalblocker (Lercanidipin), zwei antihypertensiven Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen zur Blutdruckkontrolle bei Patienten mit essenzieller Hypertonie.

Enalapril

Enalaprilmaleat ist das Maleatsalz von Enalapril, einem Abkömmling von zwei Aminosäuren – L-Alanin und L-Prolin. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyl- Dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zur vasopressorisch wirksamen Substanz Angiotensin II katalysiert. Nach der Resorption wird Enalapril zu Enalaprilat hydrolysiert, welches ACE hemmt. Die ACE-Hemmung bewirkt eine Abnahme von Angiotensin II im Plasma. Dies führt zu einer erhöhten Plasmareninaktivität (infolge des Wegfalls der negativen Rückkopplung auf die Reninsekretion) und einer Abnahme der Aldosteronsekretion.
Da ACE identisch zu Kininase II ist, kann es möglich sein, dass Enalapril auch den Abbau von Bradykinin, einem stark vasopressorischen Peptid, hemmt. Welche Rolle dieser Mechanismus für die therapeutischen Wirkungen von Enalapril spielt, ist noch unklar.
Der blutdrucksenkende Mechanismus von Enalapril wird zwar in erster Linie auf die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zurückgeführt; dennoch wirkt Enalapril sogar bei Patienten mit niedrigem Reninspiegel antihypertensiv.
Die Anwendung von Enalapril bei hypertonen Patienten führt zu einer Blutdrucksenkung im Liegen und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz signifikant ansteigt.
Eine symptomatische orthostatische Hypotonie tritt selten auf. Bei manchen Patienten kann es einige Wochen dauern, bis die Behandlung zu einer optimalen Blutdruckverringerung führt.
Ein abruptes Absetzen von Enalapril geht nicht mit einem übermäßigen Blutdruckanstieg einher.
Eine wirksame Hemmung der ACE-Aktivität tritt normalerweise 2-4 Stunden nach oraler Einnahme einer Einzeldosis von Enalapril ein. Das Einsetzen der antihypertensiven Wirkung wurde meist nach 1 Stunde, die maximale Blutdrucksenkung 4-6 Stunden nach der Einnahme beobachtet. Die Wirkdauer ist dosisabhängig. Unter den empfohlenen Dosierungen zeigt es sich jedoch, dass die antihypertensive und hämodynamische Wirkung mindestens 24 Stunden lang anhält.
Bei Patienten mit essenzieller Hypertonie zeigten hämodynamische Studien, dass die Blutdrucksenkung mit einer Abnahme des peripheren arteriellen Widerstandes und einer Zunahme des Herzminutenvolumens einherging, die Herzfrequenz aber wenig oder nicht verändert war. Nach Einnahme von Enalapril nahm die Nierendurchblutung zu, die glomeruläre Filtrationsrate blieb unverändert. Es gab keine Anzeichen einer Natrium- oder Flüssigkeitsretention. Bei Patienten, die vor Behandlung eine niedrige glomeruläre Filtrationsrate hatten, stieg diese jedoch in der Regel an.
In klinischen Kurzzeitstudien bei Patienten mit Nierenerkrankung mit und ohne Diabetes wurde nach der Einnahme von Enalapril eine Verringerung der Albuminurie sowie der Urinausscheidung von IgG und des Gesamtproteins beobachtet.
In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) und VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) – wurde die 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 einer direkten relaxierenden Wirkung 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 schrittweise einsetzt, wird bei Hypertoniepatienten nur selten eine akute Hypotonie mit Reflextachykardie beobachtet.

Wie bei anderen asymmetrischen 1,4-Dihydropyridinen ist die antihypertensive Wirkung 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.

– ***Lercaprel 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.

– ***Lercaprel 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).

– ***Lercaprel 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 (5,2 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 Rahmender 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 werden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet.

Pharmakokinetik von Enalapril

Resorption

Enalapril wird nach oraler Einnahme rasch resorbiert, wobei die maximalen Serumkonzentrationen innerhalb einer Stunde erreicht werden. Basierend auf der Wiederfindungsrate im Urin beträgt die Resorption von Enalapril nach oraler Einnahme von Enalaprilmaleat ungefähr 60 %. Die Resorption nach oraler Einnahme von Enalapril wird durch das Vorhandensein von Nahrung im Gastrointestinaltrakt nicht beeinflusst.

Verteilung

Nach der Resorption wird oral eingenommenes Enalapril rasch und umfassend zu Enalaprilat hydrolisiert, einem potenten Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer. Die Spitzenkonzentrationen von Enalaprilat im Serum treten etwa 4 Stunden nach oraler Einnahme von Enalaprilmaleat auf. Die effektive Halbwertszeit bei der Anreicherung 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 vier Behandlungstagen erreicht.

Im Bereich der therapeutisch relevanten Konzentrationen liegt die Bindung von Enalaprilat an humane Plasmaproteine 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 primär renal. Die Hauptbestandteile im Urin sind Enalaprilat, das etwa 40 % der Dosis ausmacht, und unverändertes Enalapril (etwa 20 %).

Nierenfunktionsstörung

Die Enalapril- und Enalaprilatexposition sind bei Patienten mit Niereninsuffizienz erhöht. Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 40- 60 ml/min) war die Steady-State-AUC von Enalaprilat nach der Anwendung von 5 mg einmal täglich etwa um das zweifache größer als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) war die AUC etwa 8-mal 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 Einzeldosis von 20 mg bei fünf postpartalen Frauen lag die durchschnittliche Spitzenkonzentration von Enalapril in der Muttermilch 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme bei 1,7 µg/l (Bereich 0,54 bis 5,9 µg/l). Der durchschnittliche Spitzenspiegel von Enalaprilat lag bei 1,7 µg/l (Bereich 1,2 bis 2,3 µg/l). Konzentrationsspitzen traten innerhalb von 24 Stunden zu verschiedenen Zeitpunkten auf. Auf der Basis der Daten zu den Spitzenkonzentrationen in der Muttermilch 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 oral eingenommen hatte, zeigte 4 Stunden nach der Einnahme Enalapril- Spitzenkonzentrationen in der Muttermilch von 2 µg/l und etwa 9 Stunden nach der Einnahme Enalaprilat-Spitzenkonzentrationen von 0,75 µg/l. Die über 24 Stunden in der Muttermilch gemessene Gesamtmenge von Enalapril bzw. Enalaprilat betrug 1,44 µg/l und 0,63 µg/l. Die Enalaprilat-Konzentrationen in der Muttermilch waren bei einer Mutter 4 Stunden nach Gabe einer Enalapril-Einzeldosis von 5 mg und bei zwei Müttern nach der Gabe einer Enalapril- Einzeldosis von 10 mg 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 etwa 1,5 bis 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 wird „in vivo“ 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 umfassend.
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 durch CYP3A4 umfassend verstoffwechselt; Muttersubstanz wird weder im Urin noch in den Fäzes gefunden. Lercanidipin wird überwiegend in inaktive Metaboliten umgewandelt und etwa 50 % der Dosis werden im Urin ausgeschieden.
In vitro-Untersuchungen mit humanen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Lercanidipin bei Konzentrationen, die 160-fach beziehungsweise 40-fach höher lagen als jene, 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 in therapeutischen Dosen die Biotransformation von Arzneimitteln hemmt, 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 Wirkung hält aufgrund der ausgeprägten Lipidmembranbindung 24 Stunden an. Nach wiederholter Anwendung wurde keine Anreicherung festgestellt.
Linearität/Nicht-Linearität
Die orale Verabreichung von Lercanidipin führt zu Serumkonzentrationen, die nicht direkt proportional zur Dosis 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. Dementsprechend nimmt die Verfügbarkeit mit steigender Dosis zu.
Zusätzliche Informationen zu speziellen Patientengruppen
Es wurde gezeigt, dass das pharmakokinetische Verhalten von Lercanidipin bei älteren Patienten und bei Patienten mit geringer bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung oder geringer bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung demjenigen ähnelt, das in der allgemeinen Patientenpopulation beobachtet wird. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder dialysepflichtige Patienten zeigten höhere Konzentration des Arzneimittels (etwa 70 %). Bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Leberfunktionsstörung wird die systemische Bioverfügbarkeit von Lercanidipin wahrscheinlich erhöht sein, da das Arzneimittel normalerweise umfassend in der Leber verstoffwechselt wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Enalapril-Lercanidipin-Kombination
Die potenzielle Toxizität der Fixkombination aus Enalapril und Lercanidipin wurde in Ratten untersucht (nach oraler Verabreichung über bis zu 3 Monate) sowie in zwei Gentoxizitätstests. Die Kombination veränderte das toxikologische Profil der beiden Einzelkomponenten nicht.
Folgende Daten liegen für die beiden Einzelkomponenten, Enalapril und Lercanidipin, vor.
Enalapril
Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Reproduktionstoxische Studien legen nahe, dass Enalapril keinen Einfluss auf die 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 passiert und in die Muttermilch abgegeben wird. Es wurde gezeigt, dass ACE-Hemmer (als Klasse) nachteilige Auswirkungen auf die späte fetale Entwicklung induzieren können, die zu angeborenen Fehlern (insbesondere den Schädel betreffend) und zu einer erhöhten fetalen Sterblichkeit führen. Des Weiteren wurden Fetotoxizität, intrauterine Wachstumshemmung und offener Ductus arteriosus beschrieben. Diese Entwicklungsanomalien werden teilweise der direkten Wirkung von ACE-Hemmern auf das fetale Renin-Angiotensin-System zugeschrieben, und teilweise 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. Allerdings induzieren hohe Dosen einen prä- und post- Nidationsverlust und eine Verzögerung der fetalen Entwicklung. Es gibt keinen Hinweis auf teratogene Effekte 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 trächtigen Tieren und deren Übergang in die Muttermilch wurde nicht untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Natriumstärkeglykolat Typ A
Povidon K30
Natriumhydrogencarbonat
Magnesiumstearat

Filmüberzug:
Hypromellose 5 cP
Titandioxid (E 171)
Talk
Macrogol 6000
Chinolingelb, Aluminiumlake (E 104)
Eisenoxid gelb (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyamid-Aluminium-PVC/Aluminium-Blister
Packung mit 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 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

Recordati Ireland Limited
Raheens East
Ringaskiddy Co. Cork
Irland

8. Zulassungsnummer

1-27657

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Juli 2006 / Juli 2011

10. Stand der Information

Dezember 2014