1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Carmen® ACE 10 mg/10 mg, Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Enalaprilmaleat (entsprechend 7,64 mg Enalapril) und 10 mg Lercanidipinhydrochlorid (entsprechend 9,44 mg Lercanidipin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 102,0 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiße, runde, bikonvexe Tabletten mit 8,5 mm Durchmesser.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck durch Lercanidipin 10 mg allein nicht angemessen kontrolliert ist.

Die fixe Kombination Carmen ACE 10 mg/10 mg sollte nicht als Initialtherapie bei Hypertonie angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Patienten, deren Blutdruck durch die ausschließliche Behandlung mit Lercanidipin 10 mg nicht angemessen kontrolliert werden kann, können entweder auf die höhere Dosis der Lercanidipin-Monotherapie (20 mg) hochtitriert oder auf die Fixkombination Carmen ACE 10 mg/10 mg umgestellt werden.

Es wird empfohlen, die Dosistitration mit den einzelnen Bestandteilen vorzunehmen. Wo klinisch angemessen, kann die direkte Umstellung von der Monotherapie auf die Behandlung mit dem fixen Kombinationspräparat erwogen werden.

Dosierung

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

Ältere Patienten

Die Dosis sollte sich nach der Nierenfunktion des Patienten richten (siehe Abschnitt 4.4 „Anwendung bei Nierenfunktionsstörung“).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Carmen ACE ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und bei Hämodialysepatienten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Besondere Vorsicht ist beim Einleiten der Behandlung bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung geboten.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Carmen ACE 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 im Anwendungsgebiet Hypertonie keinen relevanten Nutzen von Carmen ACE bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels:

- Dieses Arzneimittel sollte vorzugsweise am Morgen, mindestens 15 Minuten vor dem Frühstück eingenommen werden.
- Dieses Arzneimittel darf nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen einen ACE-Hemmer oder Dihydropyridin-Calciumantagonisten oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch bekanntes, durch vorhergehende Therapie mit einem ACE-Hemmer ausgelöstes Angioödem.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes.
- Unbehandelte kongestive Herzinsuffizienz.

- Instabile Angina pectoris oder kürzlich (innerhalb eines Monats) aufgetretener Myokardinfarkt.
- Schwere Leberfunktionsstörungen.
- Schwere Nierenfunktionsstörungen (GFR < 30 ml/min) einschließlich Dialyse-Patienten.
- Gleichzeitige Einnahme mit
    - starken CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5),
    - Ciclosporin (siehe Abschnitt 4.5),
    - Grapefruit 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 Carmen ACE 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 Enalapril eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z. B. aufgrund einer Diuretika-Therapie, salzarmer Diät, Dialyse, Diarrhoe oder Erbrechen (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, mit oder ohne begleitende Niereninsuffizienz, wurde die symptomatische Hypotonie beobachtet. Betroffen sind am ehesten Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz, welche durch die Verwendung hochdosierter Schleifendiuretika, Hyponatriämie oder eine funktionelle Niereninsuffizienz gekennzeichnet ist. Diese Patienten sollten bei Therapiebeginn unter medizinischer Überwachung stehen und bei jeder Dosisanpassung von Enalapril und/oder des Diuretikums engmaschig kontrolliert werden. Ähnliches gilt auch für Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder zerebrovaskulären Erkrankungen, bei denen ein massiver Blutdruckabfall einen Myokardinfarkt oder ein zerebrovaskuläres Ereignis auslösen kann.

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

Bei manchen Herzinsuffizienz-Patienten mit normalem oder niedrigem Blutdruck kann der systemische Blutdruck durch die Anwendung von Enalapril noch weiter absinken. Dieser Effekt ist zu erwarten und normalerweise kein Grund, das Arzneimittel abzusetzen. Wenn die Hypotonie symptomatisch wird, könnte eine Reduktion der Dosis und/oder Absetzen des Diuretikums und/oder von Enalapril erforderlich sein.

Sick-Sinus-Syndrom

Bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom (ohne Schrittmacher) sollte Lercanidipin mit Vorsicht verabreicht werden.

Linksventrikuläre Dysfunktion

Obwohl in kontrollierten hämodynamischen Studien keine Beeinträchtigung der Ventrikelfunktion festgestellt wurde, ist bei Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion Vorsicht geboten.

Ischämische Herzerkrankung

Es gibt Hinweise darauf, dass einige kurzwirksame Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung einhergehen. Obwohl Lercanidipin langwirksam ist, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Einige Dihydropyridine können selten zu Präkordialschmerzen oder Angina pectoris führen; sehr selten kann es bei Patienten mit einer bereits bestehenden Angina pectoris zu einer Zunahme von Häufigkeit, Dauer und Schweregrad dieser Anfälle kommen. Vereinzelt ist das Auftreten eines Myokardinfarkts möglich (siehe Abschnitt 4.8).

Nierenfunktionsstörung

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

Insbesondere bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zugrundeliegender Nierenerkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose, wurde über Nierenversagen im Zusammenhang mit der Anwendung von Enalapril berichtet. Bei rechtzeitiger Diagnose und entsprechender Behandlung ist ein Nierenversagen unter Enalapril normalerweise reversibel.

Bei einigen Hypertonie-Patienten ohne offensichtlich vorbestehende Nierenerkrankung kam es bei gemeinsamer Anwendung von Enalapril mit einem Diuretikum zu einem Anstieg des Serum-Harnstoffs und -Kreatinins. Unter Umständen sind eine Dosisreduktion von Enalapril und/oder das Absetzen des Diuretikums erforderlich. In diesen Fällen ist die Möglichkeit einer zugrundeliegenden Nierenarterienstenose in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4 „Renovaskuläre Hypertonie“).

Renovaskuläre Hypertonie

Bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Arterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere besteht unter einer ACE-Hemmer-Therapie ein erhöhtes Risiko für einen Blutdruckabfall oder eine Niereninsuffizienz. Der Verlust der Nierenfunktion geht unter Umständen nur mit geringen Veränderungen des Serum-Kreatininspiegels einher. Bei diesen Patienten muss die Therapie unter strenger medizinischer Überwachung mit niedrigen Dosen und sorgfältiger Dosistitration sowie Kontrolle der Nierenfunktion begonnen werden.

Nierentransplantation

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Lercanidipin oder Enalapril bei Patienten vor, die sich kürzlich einer Nierentransplantation unterzogen haben. Daher wird die Behandlung mit Carmen ACE für diese Patienten nicht empfohlen.

Leberversagen

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

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

Peritonealdialyse

Lercanidipin ist mit der Entwicklung von einem trüben Peritonealdialysat bei Patienten unter Peritonealdialyse in Verbindung gebracht worden. Die Trübung ist durch eine erhöhte Triglyzeridkonzentration im Peritonealdialysat bedingt. Obwohl der Mechanismus unbekannt ist, neigt die Trübung dazu, nach Absetzen von Lercanidipin abzuklingen. Es ist wichtig, diesen Zusammenhang zu erkennen, da ein trübes Peritonealdialysat mit einer infektiösen Peritonitis verwechselt werden und somit zu einer unnötigen Krankenhauseinweisung und empirischer Antibiotikagabe führen kann.

Neutropenie/Agranulozytose

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

Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem

Angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurden unter ACE-Hemmern einschließlich Enalapril berichtet. 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. Selbst in Fällen, bei denen nur eine Schwellung der Zunge vorliegt, ohne Atembeschwerden, kann bei diesen Patienten ein längerer Beobachtungszeitraum erforderlich sein, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden nicht ausreichend sein könnte.

Sehr selten wurde über Todesfälle als Folge von Angioödemen berichtet, die mit Kehlkopf- und Zungenödem assoziiert waren. Bei Patienten mit Beteiligung der Zunge, Glottis oder Kehlkopf, insbesondere solche mit Operationen an den Atemwegen in der Anamnese, ist es wahrscheinlich, dass eine Atemwegsobstruktion auftritt.

Sobald Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind und eine Atemwegsobstruktion droht, ist unverzüglich eine geeignete Therapie einzuleiten (z. B. subkutane Gabe von 0,3 ml – 0,5 ml Adrenalin [1:1.000 verdünnt]) und/oder sind Maßnahmen zur Sicherung der Durchgängigkeit der Atemwege zu treffen.

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

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

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Enalapril 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).

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte

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

Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese

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

Hypoglykämie

Diabetischen Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden und eine ACE-Hemmer-Therapie beginnen, müssen darüber aufgeklärt werden, genau auf Anzeichen einer Hypoglykämie zu achten, insbesondere während des ersten Monats der gemeinsamen 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 des Hustens in Betracht gezogen werden.

Operation/Anästhesie

Bei Patienten, die einer größeren Operation unterzogen werden oder eine Anästhesie mit Substanzen, die den Blutdruck senken, erhalten, hemmt Enalapril als Reaktion auf die kompensatorische Reninsekretion die Bildung von Angiotensin II. 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. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Lithium

Die Kombination von Lithium und Enalapril wird im Allgemeinen 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.

CYP3A4-Induktoren

CYP3A4-Induktoren wie Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin, Carbamazepin) und Rifampicin können den Lercanidipin-Plasmaspiegel erniedrigen. Dadurch kann die Wirksamkeit von Lercanidipin geringer sein als erwartet (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

Die Anwendung von Carmen ACE während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern wie Enalapril sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

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

Stillzeit

Die Anwendung von Carmen ACE während der Stillzeit wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit dieser Kombination bei Kindern ist nicht erwiesen.

Alkohol

Alkohol sollte vermieden werden, weil er die Wirkung von gefäßerweiternden, blutdrucksenkenden Arzneimitteln verstärken kann (siehe Abschnitt 4.5).

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel 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 Carmen ACE könnte durch andere blutdrucksenkende Arzneimittel wie Diuretika, Betablocker, Alphablocker 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 Abschnitte 4.3 und 4.4).

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

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

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (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 vorgenannten 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 Volumenmangel und damit zum Risiko einer Hypotonie bei Behandlungsbeginn mit Enalapril führen (siehe Abschnitt 4.4). Die hypotensive Wirkung kann durch Absetzen des Diuretikums, Ausgleich des Volumenmangels bzw. Gabe von Salz oder durch die Einleitung der Therapie mit Enalapril in niedriger Dosierung vermindert werden.

Andere Antihypertensiva

Die gleichzeitige Anwendung mit anderen Antihypertensiva kann die blutdrucksenkende Wirkung von Enalapril verstärken. Auch die gleichzeitige Anwendung von Nitroglyzerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatatoren kann den Blutdruck weiter senken.

Lithium

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

Trizyklische Antidepressiva/Neuroleptika/Anästhetika/Narkotika

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

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer) können die Wirkung von Diuretika und anderen antihypertensiven Arzneimitteln abschwächen. Daher kann die antihypertensive Wirkung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder ACE-Hemmern durch NSAR einschließlich selektiver COX-2-Hemmer abgeschwächt werden.

Die gemeinsame Anwendung von NSAR (einschließlich COX-2-Hemmern) und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder ACE-Hemmern hat eine additive Wirkung auf die Erhöhung des Serumkaliums und kann so zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Wirkungen sind für gewöhnlich reversibel. In seltenen Fällen kann es auch zu akutem Nierenversagen kommen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. ältere Patienten oder Patienten mit Volumenmangel, einschließlich Patienten unter Diuretika-Therapie). Deshalb sollte diese Kombination bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollen ausreichend hydriert sein und eine Überwachung der Nierenfunktion zu Beginn der Begleittherapie sowie anschließend in regelmäßigen Abständen sollte erwogen werden.

Gold

Selten wurde über nitritoide Reaktionen (mit Symptomen wie Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) bei Patienten berichtet, die Goldinjektionen (Natriumaurothiomalat) und eine begleitende ACE-Hemmer-Therapie einschließlich Enalapril erhielten.

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende 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, sodass das Risiko einer Hypoglykämie besteht. Diese Fälle treten offenbar insbesondere in den ersten Wochen der kombinierten Behandlung sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Alkohol

Alkohol verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern.

Acetylsalicylsäure, Thrombolytika und Betablocker

Enalapril kann problemlos gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (in Dosierungen zur kardiovaskulären Prophylaxe), Thrombolytika und Betablockern angewendet werden.

Lercanidipin

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

CYP3A4-Inhibitoren

Von Lercanidipin ist bekannt, dass es von CYP3A4-Enzymen metabolisiert wird. Daher können gleichzeitig verabreichte CYP3A4-Inhibitoren den Metabolismus und die Elimination von Lercanidipin beeinflussen. Eine Interaktionsstudie mit einem starken CYP3A4-Inhibitor, Ketoconazol, hat einen erheblichen Anstieg der Lercanidipin-Plasmaspiegel gezeigt (15-fache Erhöhung der AUC sowie 8-fache Erhöhung der C_{max} des Eutomers (*S*)-Lercanidipin).

Die gleichzeitige Verschreibung von Lercanidipin mit CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Erythromycin, Troleandomycin, Clarithromycin) muss vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3).

Ciclosporin

Nach der gleichzeitigen Gabe von Lercanidipin und Ciclosporin wurden erhöhte Plasmaspiegel beider Wirkstoffe beobachtet. Eine Studie an jungen gesunden Probanden hat gezeigt, dass die Plasmaspiegel von Lercanidipin unverändert bleiben, wenn Ciclosporin 3 Stunden nach der Lercanidipin-Einnahme gegeben wurde, während die AUC von Ciclosporin um 27 % erhöht war. Die gleich-

zeitige Gabe von Lercanidipin und Ciclosporin führte jedoch zu einer 3-fachen Erhöhung der Lercanidipin-Plasmaspiegel und zu einer um 21 % erhöhten AUC von Ciclosporin.

Ciclosporin und Lercanidipin dürfen nicht zusammen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Grapefruit oder Grapefruitsaft

Wie andere Dihydropyridine ist Lercanidipin gegen eine Hemmung des Stoffwechsels durch Grapefruit oder Grapefruitsaft empfindlich. Daraus resultiert ein Anstieg seiner systemischen Verfügbarkeit und eine verstärkte hypotensive Wirkung. Lercanidipin darf nicht zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

CYP3A4-Induktoren

Vorsicht ist geboten, wenn Lercanidipin gleichzeitig mit CYP3A4-Induktoren wie Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin) und Rifampicin verabreicht wird, da die blutdrucksenkende Wirkung von Lercanidipin herabgesetzt werden kann; der Blutdruck sollte häufiger als üblich überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

Alkohol sollte vermieden werden, weil er die Wirkung von gefäßerweiternden, blutdrucksenkenden Arzneimitteln verstärken kann (siehe Abschnitt 4.4).

Vorsichtsmaßnahmen einschließlich Dosisanpassung

CYP3A4-Substrate

Vorsicht ist geboten, wenn Lercanidipin gleichzeitig mit anderen CYP3A4-Substraten verschrieben wird, wie Terfenadin, Astemizol oder Antiarrhythmika der Klasse III, wie z. B. Amiodaron, Chinidin, Sotalol.

Midazolam

Nach gleichzeitiger oraler Anwendung in einer Dosis von 20 mg mit Midazolam bei freiwilligen älteren Versuchspersonen war die Resorption von Lercanidipin um ca. 40 % erhöht, während die Resorptionsgeschwindigkeit verringert wurde (t_{max} war von 1,75 auf 3 Stunden verlängert). Die Midazolamkonzentrationen blieben unverändert.

Metoprolol

Wenn Lercanidipin zusammen mit Metoprolol verabreicht wurde, einem Betablocker, der hauptsächlich über die Leber eliminiert wird, war die Bioverfügbarkeit von Metoprolol nicht verändert, während die von Lercanidipin um 50 % reduziert war. Dieser Effekt ist wahrscheinlich auf einen durch Betablocker verringerten hepatischen Blutfluss zurückzuführen und kann deshalb auch bei anderen Wirkstoffen dieser Klasse auftreten. Daher kann Lercanidipin mit Beta-Adrenorezeptorenblockern sicher angewendet werden, jedoch kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Digoxin

Die gleichzeitige Anwendung von 20 mg Lercanidipin bei mit Beta-Methyldigoxin chronisch behandelten Patienten erbrachte keine Hinweise auf eine pharmakokinetische Interaktion. Jedoch wurde ein mittlerer Anstieg der C_{max} von Digoxin um 33 % beobachtet, während die AUC sowie die renale Clearance nicht signifikant verändert waren. Patienten unter gleichzeitiger Digoxin-Therapie sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Digoxintoxizität beobachtet werden.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Fluoxetin

In einer Interaktionsstudie mit Fluoxetin (ein Inhibitor von CYP2D6 und CYP3A4), die mit Probanden im Alter von 65 ± 7 Jahren (Durchschnitt ± Standardabweichung) durchgeführt wurde, wurde keine klinisch relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Lercanidipin festgestellt.

Cimetidin

Die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin in einer Tagesdosis von 800 mg führt zu keiner signifikanten Änderung der Plasmaspiegel von Lercanidipin. Bei höheren Dosen ist jedoch Vorsicht geboten, da die Bioverfügbarkeit und die blutdrucksenkende Wirkung von Lercanidipin verstärkt werden können.

Simvastatin

Die wiederholte Anwendung einer Dosis von 20 mg Lercanidipin zusammen mit 40 mg Simvastatin hatte keine signifikante Veränderung der AUC von Lercanidipin zur Folge, während die AUC von Simvastatin um 56 % und die seines aktiven Betahydroxysäure-Metaboliten um 28 % erhöht wurde. Eine klinische Relevanz derartiger Veränderungen ist unwahrscheinlich. Wenn Lercanidipin morgens und Simvastatin (wie für derartige Arzneimittel vorgesehen) abends gegeben wird, ist keine Wechselwirkung zu erwarten.

Warfarin

Bei gleichzeitiger Gabe von 20 mg Lercanidipin an gesunde Probanden im Nüchternzustand blieb die Pharmakokinetik von Warfarin unverändert.

Diuretika und ACE-Hemmer

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

Andere blutdruckbeeinflussende Medikamente

Wie bei allen blutdrucksenkenden Medikamenten kann eine verstärkte blutdrucksenkende Wirkung beobachtet werden, wenn Lercanidipin mit anderen blutdruckbeeinflussenden Medikamenten verabreicht wird, wie Alphablocker für die Behandlung von Symptomen im Harnbereich, trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika. Eine Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung kann hingegen bei gleichzeitiger Anwendung mit Kortikosteroiden 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 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).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Bei Müttern kam es zu Oligohydramnion, vermutlich als Manifestation der verminderten fetalen Nierenfunktion, und dies kann zu einer Kontraktur der Gliedmaßen, kraniofazialen Deformationen oder einer Lungenhypoplasie führen.

Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Lercanidipin

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Lercanidipin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben keine teratogenen Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3), obwohl diese mit anderen Dihydropyridin-Verbindungen beobachtet wurden.

Die Anwendung von Lercanidipin während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird 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).

Carmen ACE darf während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Die Anwendung während des ersten Trimesters der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Enalapril

Einige wenige pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen von Carmen ACE in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von Carmen ACE während des Stillens von Frühgeborenen sowie in den ersten Wochen nach der Entbindung nicht empfohlen, da ein mögliches Risiko von kardiovaskulären und renalen Effekten beim Säugling besteht und für eine Anwendung in der Stillzeit keine ausreichende klinische Erfahrung vorliegt. Wenn die Säuglinge älter sind, kann die Anwendung von Carmen ACE bei stillenden Müttern erwogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter als notwendig erachtet wird und der Säugling sorgfältig überwacht wird.

Lercanidipin

Es ist nicht bekannt, ob Lercanidipin/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Lercanidipin soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Enalapril und Lercanidipin in Kombination

Daher soll Carmen ACE während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu Lercanidipin vor. 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

Carmen ACE hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Vorsicht ist jedoch geboten, da Schwindelgefühl, Schwäche, Ermüdung und selten Somnolenz auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Carmen ACE wurde in fünf doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien und zwei offenen Langzeit-Verlängerungsphasen beurteilt. Insgesamt erhielten 1.141 Patienten Carmen ACE in einer Dosierung von 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg und 20 mg/20 mg. Die für das Kombinationspräparat beobachteten Nebenwirkungen sind denjenigen ähnlich, die mit dem einen bzw. anderen Bestandteil in Monotherapie festgestellt wurden. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Carmen ACE waren Husten (4,03 %), Schwindel (1,67 %) und Kopfschmerzen (1,67 %).

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Carmen ACE 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg und 20 mg/20 mg aufgetreten sind und bei welchen ein begründeter kausaler Zusammenhang besteht, nach Systemorganklasse (MedDRA) mit folgenden Häufigkeitsangaben aufgelistet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10) gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich:	Thrombozytopenie
Selten:	Erniedrigte Hämoglobinwerte
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten:	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich:	Hyperkaliämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich:	Angstgefühl
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen
Gelegentlich:	Posturaler Schwindel
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich:	Vertigo
Selten:	Tinnitus
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Tachykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich:	Hitzegefühl, Hypotonie
Selten:	Kreislaufkollaps
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Husten
Selten:	Trockener Hals, oropharyngeale Schmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich:	Abdominalschmerzen, Obstipation, Übelkeit
Selten:	Dyspepsie, Lippenödem, Erkrankung der Zunge, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Gingivitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	ALT erhöht, AST erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Gelegentlich:	Erythem
Selten:	Angioödem, Gesichtsschwellung, 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:	Erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich:	Asthenie, Ermüdung, Wärmegefühl, peripheres Ödem

Nebenwirkungen, die nur bei einem Patienten auftraten, sind mit der Häufigkeit „selten" angegeben.

Zusätzliche Informationen zu den einzelnen Bestandteilen

Nebenwirkungen, die für einen der Einzelbestandteile (Enalapril oder Lercanidipin) angegeben wurden, können auch unter Carmen ACE auftreten, selbst wenn sie in klinischen Studien oder nach der Markteinführung nicht beobachtet wurden.

Enalapril-Monotherapie

Zu den unter Enalapril aufgetretenen Nebenwirkungen gehören:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:
Gelegentlich: Anämie (einschließlich aplastischer und hämolytischer Formen)
Selten: Neutropenie, erniedrigte Hämoglobinwerte, erniedrigter Hämatokrit, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarksuppression, Panzytopenie, Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankungen

Endokrine Erkrankungen:
Häufigkeit nicht bekannt: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (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: Kopfschmerzen, Synkope, Geschmacksänderung
Gelegentlich: Schläfrigkeit, Parästhesien, Vertigo

Augenerkrankungen:
Sehr häufig: verschwommenes Sehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:
Gelegentlich: Tinnitus

Herzerkrankungen:
Häufig: Schmerzen im Brustkorb, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie
Gelegentlich: Palpitationen, Myokardinfarkt oder zerebraler Insult*, vermutlich infolge übermäßigen Blutdruckabfalls bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)

* Die Inzidenzraten waren mit den Werten der Kontrollgruppen (Placebo und Wirkstoff) in den klinischen Studien vergleichbar.

Gefäßerkrankungen:
Häufig: Hypotonie (einschließlich orthostatische Hypotonie)
Gelegentlich: Flush, orthostatische Hypotonie
Selten: Raynaud-Syndrom

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Sehr häufig: Übelkeit
Häufig: Diarrhoe, Abdominalschmerzen

Gelegentlich: Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Anorexie, Magenreizung, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus
Selten: Stomatitis/aphthöse Ulzeration, Glossitis
Sehr selten: intestinales Angioödem

Leber- und Gallenerkrankungen:
Selten: Leberversagen, Hepatitis – hepatozellulär oder cholestatisch, einschließlich hepatischer Nekrose, Cholestase (einschließlich Ikterus)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:
Häufig: Ausschlag, Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem: Über angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Gelegentlich: Diaphorese, Pruritus, Urtikaria, Alopezie
Selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, toxische epidermale Nekrolyse, Pemphigus, Erythrodermie

Es wurde über einen Symptomkomplex berichtet, der einige oder alle der folgenden Symptome umfassen kann: Fieber, Serositis, Vaskulitis, Myalgie/Myositis, Arthralgie/Arthritis, positiver Titer an antinukleärer Antikörper, erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Eosinophilie und Leukozytose. Ausschlag, Photosensitivität oder andere dermatologische Manifestationen können ebenfalls 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: Müdigkeit
Gelegentlich: allgemeines Unwohlsein, Fieber

Untersuchungen:
Häufig: Hyperkaliämie, Kreatinin im Serum erhöht
Gelegentlich: Blutharnstoff erhöht, Hyponatriämie
Selten: Anstieg der Leberenzyme, Anstieg des Serums-Bilirubin

Lercanidipin-Monotherapie

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in klinischen Studien und nach Markteinführung sind: periphere Ödeme, Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Tachykardie und Palpitationen.

Erkrankungen des Immunsystems:
Selten: Überempfindlichkeit

Erkrankungen des Nervensystems:
Häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Schwindel
Selten: Somnolenz, Synkope

Herzerkrankungen:
Häufig: Tachykardie, Palpitationen
Selten: Angina pectoris

Gefäßerkrankungen:
Häufig: Hitzegefühl
Gelegentlich: Hypotonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Gelegentlich: Übelkeit, Dyspepsie, Oberbauchschmerzen
Selten: Erbrechen, Diarrhoe

Häufigkeit nicht bekannt: Zahnfleischhypertrophie(1), trübes Peritonealeffluat(2)

(1) Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen und weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung
(2) Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen und weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung

Leber- und Gallenerkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt: Serum-Transaminasen erhöht(3)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:
Gelegentlich: Ausschlag, Pruritus
Selten: Urtikaria

Häufigkeit nicht bekannt: Angioödem(4)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:
Gelegentlich: Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:
Gelegentlich: Polyurie
Selten: Pollakisurie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Häufig: peripheres Ödem
Gelegentlich: Asthenie, Ermüdung
Selten: Brustkorbschmerzen

In seltenen Fällen können einige Dihydropyridine zu präkordialen Schmerzen oder Angina pectoris führen. Äußerst selten können bei Patienten mit vorbestehender Angina pectoris Häufigkeit, Dauer oder Schweregrad dieser Anfälle erhöht sein. Vereinzelt kann das Auftreten eines Myokardinfarkts beobachtet werden.

Lercanidipin scheint keinen nachteiligen 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Rahmen der Post-Marketing-Beobachtungen wurde über einige Fälle einer absichtlichen Überdosierung mit Enalapril/Lercanidipin in Dosen von jeweils 100 bis 1000 mg berichtet, die eine Hospitalisierung erforderten. Die genannten Symptome (systolischer Blutdruck erniedrigt, Bradykardie, Unruhe, Somnolenz und Flankenschmerzen) könnten auch durch die gleichzeitige Verabreichung hoher Dosen anderer Arzneimittel (z. B. Betablocker) verursacht sein.

Symptome einer Überdosierung mit Enalapril bzw. Lercanidipin

Die auffälligsten Merkmale einer Überdosierung mit **Enalapril** waren ausgeprägte Hypotonie (Eintritt etwa 6 Stunden nach Tabletteneinnahme) mit gleichzeitiger Blockade des Renin-Angiotensin-Systems und Stupor. Symptome, die im Zusammenhang mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern stehen können, sind Kreislaufversagen, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angstgefühl und Husten. Nach Einnahme von 300 mg bzw. 440 mg Enalapril wurden 100- bzw. 200-fach höhere Serum-Konzentrationen von Enalaprilat als unter therapeutischen Dosen festgestellt.

Wie bei anderen Dihydropyridinen führt eine **Lercanidipin**-Überdosierung zu einer exzessiven peripheren Vasodilatation mit ausgeprägter Hypotonie und Reflextachykardie. Jedoch kann bei sehr hohen Dosen die periphere Selektivität verloren gehen, was zu einer Bradykardie und einem negativen inotropen Effekt führen kann. Die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Überdosierungen waren Hypotonie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen und Palpitationen.

Behandlung einer Überdosierung mit Enalapril bzw. Lercanidipin

Zur Behandlung einer Überdosierung mit **Enalapril** wird die intravenöse Infusion einer Kochsalzlösung empfohlen. Im Falle eines Blutdruckabfalls soll der Patient in Schocklagerung gebracht werden. Falls verfügbar, kann auch eine Infusion von Angiotensin II und/oder intravenösen Katecholaminen erwogen werden. Wurden die Tabletten 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 systemischen 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.

Zur Behandlung einer Überdosierung mit **Lercanidipin** erfordert eine klinisch signifikante Hypotonie eine aktive kardiovaskuläre Unterstützung, einschließlich einer häufigen Überwachung der Herz- und Atemfunktion, das Hochlagern der Extremitäten und die Beachtung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung. In Hinblick auf die langanhaltende pharmakologische Wirkung von Lercanidipin ist es wichtig, dass der kardiovaskuläre Zustand des betroffenen Patienten mindestens 24 Stunden lang überwacht wird. Da das Arzneimittel eine hohe Proteinbindung aufweist, ist eine Dialyse wahrscheinlich nicht wirksam. Patienten,

(3) Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen und weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung
(4) Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen und weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung

bei denen eine mäßige bis schwere Vergiftung zu erwarten ist, sollten in einer Umgebung mit Zugang zu intensivmedizinischer Versorgung beobachtet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code: C09BB02

Carmen ACE ist eine fixe Kombination aus einem ACE-Hemmer (Enalapril) und einem Calciumkanalblocker (Lercanidipin). Dies sind zwei antihypertensive Substanzen mit komplementärem Wirkmechanismus zur Blutdruckkontrolle bei Patienten mit essenzieller Hypertonie.

Enalapril

Enalaprilmaleat ist das Maleatsalz von Enalapril, einem Derivat der beiden Aminosäuren L-Alanin und L-Prolin. Das Angiotensin-konvertierende Enzym (ACE) ist eine Peptidyldipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I in die vasopressorisch wirkende Substanz Angiotensin II katalysiert. Nach der Resorption wird Enalapril zu dem ACE-hemmenden Enalaprilat hydrolysiert. Die ACE-Hemmung bewirkt eine Senkung des Angiotensin-II-Spiegels im Plasma. Dies führt zu einer erhöhten Plasmareninaktivität (durch Aufhebung 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 von 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 hypertensiven 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 Blutdrucksenkung führt. Bei abruptem Absetzen von Enalapril wurde kein rascher Blutdruckanstieg beobachtet.

Eine wirksame Hemmung der ACE-Aktivität tritt normalerweise 2 bis 4 Stunden nach Einnahme einer Einzeldosis von Enalapril ein. Das Einsetzen der antihypertensiven Wirkung wurde meist nach einer Stunde, die maximale Blutdrucksenkung 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme beobachtet. Die Wirkdauer ist dosisabhängig. Bei den empfohlenen Dosen hält die antihypertensive und hämodynamische Wirkung jedoch nachweislich mindestens 24 Stunden an.

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 kaum verändert war. Nach Einnahme von Enalapril nahm die Nierendurchblutung zu, die glomeruläre Filtrationsrate blieb unverändert. Es gab keine Anzeichen einer Salz- oder Flüssigkeitsretention. Bei Patienten, die vor Behandlung mit Enalapril eine niedrige glomeruläre Filtrationsrate hatten, stieg diese jedoch an.

In klinischen Kurzzeitstudien an nierenkranken Patienten mit und ohne Diabetes wurde nach Einnahme von Enalapril ein Rückgang der Albuminurie und der Ausscheidung von IgG und Gesamtprotein im Urin beobachtet.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET" [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D" [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET"-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D"-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE"-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Lercanidipin

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

Durch Kombination dieser Substanzen wird eine additive antihypertensive Wirkung erzielt und der Blutdruck stärker gesenkt als durch Gabe der Einzelwirkstoffe.

• Carmen ACE 10 mg/10 mg

In einer zulassungsrelevanten, doppelblinden, klinischen Add-on-Studie der Phase III an 342 Non-Respondern gegenüber Lercanidipin 10 mg (Definition: sDBD 95 – 114 und sSBD 140 – 189 mmHg) war die Reduktion des Talwerts für den sSBD nach 12 Wochen doppelblinder Behandlung unter der Kombination Enalapril 10 mg/Lercanidipin 10 mg um 5,4 mmHg größer als unter Lercanidipin 10 mg allein (−7,7 mmHg versus −2,3 mmHg, $p < 0{,}001$). Auch die Reduktion des Talwerts für den sDBD war unter der Kombinationstherapie um 2,8 mmHg größer als unter der Monotherapie (−7,1 mmHg versus −4,3 mmHg, $p < 0{,}001$). Die Responderrate war unter der Kombinationstherapie signifikant höher als unter der Monotherapie: 41 % versus 24 % ($p < 0{,}001$) für den sSBD und 35 % versus 24 % ($p = 0{,}032$) für den sDBD. Bei einem signifikant höheren Prozentsatz an Patienten unter der Kombinationstherapie kam es im Vergleich zu Patienten unter der Monotherapie zu einer Normalisierung des sSBD (39 % versus 22 %, $p < 0{,}001$) und des sDBD (29 % versus 19 %, $p = 0{,}023$). In der offenen Langzeitnachbeobachtungsphase dieser Studie war eine Titration auf die Kombination Enalapril 20 mg/Lercanidipin 10 mg gestattet, wenn der BD weiterhin > 140/90 mmHg betrug: Die Titration wurde bei 133/221 Patienten durchgeführt und der sDBD normalisierte sich danach bei 1/3 dieser Fälle.

• Carmen ACE 20 mg/10 mg

In einer zulassungsrelevanten, doppelblinden, klinischen Add-on-Studie der Phase III an 327 Non-Respondern gegenüber Enalapril 20 mg (Definition: sDBD 95 – 114 und sSBD 140 – 189 mmHg) war die Reduktion des Talwerts für den sSBD (−9,8 mmHg versus −6,7 mmHg, $p = 0{,}013$) und den sDBD (−9,2 versus −7,5 mmHg, $p = 0{,}015$) unter Enalapril 20 mg/Lercanidipin 10 mg signifikant größer als unter der Monotherapie. Die Responderrate war unter der Kombinationstherapie nicht signifikant höher als unter der Monotherapie (53 % versus 43 %, $p = 0{,}076$ für den sDBD und 41 % versus 33 %, $p = 0{,}116$ für den sSBD), ebenso gab es keinen signifikant höheren Prozentsatz an Patienten unter Kombinationstherapie mit einer Normalisierung des sDBD (48 % versus 37 %, $p = 0{,}055$) und des sSBD (33 % versus 28 %, $p = 0{,}325$) verglichen mit den Patienten unter Monotherapie.

• Carmen ACE 20 mg/20 mg

In einer placebo- und wirkstoffkontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studie mit faktoriellem Design an 1.039 Patienten mit mittelgradiger Hypertonie (Definition: sDBD 100 – 109 mmHg, sSBD < 180 mmHg und zu Hause gemessener DBD ≥ 85 mmHg) zeigte sich bei Patienten unter Enalapril 20 mg/Lercanidipin 20 mg im Vergleich zu Placebo eine signifikant größere Reduktion der Praxis- und der Heim-Messwerte für den sDBD und den sSBD ($p < 0{,}001$). Klinisch relevante Unterschiede in der Veränderung des Ausgangstalwerts für den in der Praxis gemessenen sDBD wurden zwischen dem Kombinationspräparat 20 mg/20 mg (−15,2 mmHg, n = 113) und den Monopräparaten Enalapril 20 mg (−11,3 mmHg, $p = 0{,}004$, n = 113) bzw. Lercanidipin 20 mg (−13,0 mmHg, $p = 0{,}092$, n = 113) beobachtet. Ähnliche klinisch relevante Unterschiede in der Veränderung des Ausgangstalwerts für den in der Praxis gemessenen sSBD wurden zwischen dem Kombinationspräparat 20 mg/20 mg (−19,2 mmHg) und den Monopräparaten Lercanidipin 20 mg (−13,0 mmHg, $p = 0{,}002$) bzw. Enalapril 20 mg (−15,3 mmHg, $p = 0{,}055$) beobachtet. Auch bei den Heim-Messwerten für den SBD und DBD wurden klinisch relevante Unterschiede festgestellt. Ein signifikanter Anstieg der Responderraten für den sDBD (75 %) und den sSBD (71 %) wurde für das Kombinationspräparat 20 mg/20 mg gegenüber Placebo ($p < 0{,}001$) und den beiden Monotherapien ($p < 0{,}01$) beobachtet. Die Normalisierung des Blutdrucks wurde von einem höheren Prozentsatz der Patienten unter der Kombinationstherapie 20 mg/20 mg (42 %) als unter Placebo (22 %) erreicht.

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 Spitzenplasmakonzentrationen 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 Gastrointestinaltrakt beeinflusst.

Verteilung

Nach der Resorption wird oral aufgenommenes Enalapril rasch und weitgehend zu Enalaprilat, einem starken Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms, hydrolisiert. Die Spitzenplasmakonzentrationen von Enalaprilat werden ca. 4 Stunden nach der Einnahme von Enalaprilmaleat gemessen. Die effektive Akkumulationshalbwertszeit von Enalaprilat nach oralen Mehrfachgaben von Enalapril beträgt 11 Stunden. Bei Probanden mit normaler Nierenfunktion wurden Steady-State-Plasmakonzentrationen von Enalaprilat 4 Tage nach Therapiebeginn erreicht.

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

Biotransformation

Außer der Umwandlung 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 %).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Enalapril- und Enalaprilatexposition ist 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 doppelt so groß wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) war die AUC etwa achtmal größer. Die effektive Halbwertszeit von Enalaprilat nach Mehrfachgabe 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. Enalaprilat ist mit einer Rate von 62 ml/min dialysierbar.

Stillzeit

Nach oraler Verabreichung von Einzeldosen zu 20 mg bei fünf Frauen post partum betrug der Spitzenwert der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch nach vier bis sechs Stunden im Durchschnitt 1,7 µg/l (Bereich 0,54 bis 5,9 µg/l). Auch zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb von 24 Stunden betrugen im Durchschnitt die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalapril 1,7 µg/l (Bereich 1,2 bis 2,3 µg/l). Ausgehend von diesen Daten ist die maximale Menge Enalapril bei einem ausschließlich gestillten Säugling auf etwa 0,16 % der verabreichten mütterlichen Dosis zu schätzen. Bei einer Frau, die täglich 11 Monate lang 10 mg Enalapril oral einnahm, betrugen die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch vier Stunden nach Einnahme 2 µg/l und etwa neun Stunden nach Einnahme 0,75 µg/l. Die im Verlaufe von 24 Stunden in der Milch gemessene Gesamtmenge von Enalapril und Enalaprilat betrug 1,44 µg/l bzw. 0,63 µg/l. Vier Stunden nach Gabe einer Einzeldosis von 5 mg Enalapril bei einer Mutter und 10 mg bei zwei Müttern konnten keine Enalaprilat-Mengen in der Milch nachgewiesen werden (< 0,2 µg/l); Enalapril-Mengen wurden nicht bestimmt.

Pharmakokinetik von Lercanidipin

Resorption

Nach oraler Gabe wird Lercanidipin vollständig resorbiert. Die Spitzenplasmakonzentrationen werden 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 maximale Plasmakonzentration und die AUC liegen für das (*S*)-Enantiomer durchschnittlich um das 1,2-Fache höher. Die Eliminationshalbwertszeiten der beiden Enantiomere sind im Wesentlichen gleich. Eine gegenseitige Umwandlung der Enantiomere „*in vivo*“ wird nicht beobachtet.

Aufgrund des hohen First-Pass-Metabolismus liegt die absolute Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Lercanidipin im nicht nüchternen Zustand bei etwa 10 %. Allerdings ist die Bioverfügbarkeit bei Einnahme im nüchternen Zustand bei gesunden Probanden auf 1/3 reduziert.

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

Verteilung

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

Der Grad der Plasmaproteinbindung von Lercanidipin beträgt mehr als 98 %. Da bei Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung die Plasmaproteinspiegel erniedrigt sind, könnte der frei verfügbare Anteil des Wirkstoffes höher sein.

Biotransformation

Lercanidipin wird weitgehend durch CYP3A4 metabolisiert; die Muttersubstanz wird weder im Urin noch in den Fäzes gefunden. Lercanidipin wird vorwiegend in inaktive Metaboliten umgewandelt und etwa 50 % der Dosis werden im Urin ausgeschieden.

In-vitro-Untersuchungen an humanen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Lercanidipin in Konzentrationen, die das 160-Fache bzw. 40-Fache des Plasmaspitzenwertes nach Verabreichung der 20 mg-Dosis betrugen, eine geringe Hemmung der beiden Enzyme CYP3A4 und CYP2D6 aufweist.

Zudem haben am Menschen durchgeführte Wechselwirkungsstudien ergeben, dass Lercanidipin die Plasmaspiegel von Midazolam, einem typischen Substrat von CYP3A4, oder von Metoprolol, einem typischen Substrat von CYP2D6, nicht verändert. Folglich ist nicht zu erwarten, dass Lercanidipin in therapeutischen Dosen die Biotransformation von Wirkstoffen hemmt, die durch CYP3A4 oder CYP2D6 metabolisiert werden.

Elimination

Die Elimination erfolgt im Wesentlichen durch Biotransformation.

Es wurde eine mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von 8 bis 10 Stunden berechnet und die therapeutische Wirkung hält aufgrund der ausgeprägten Lipidmembranbindung 24 Stunden an. Nach wiederholter Anwendung wurde keine Akkumulation festgestellt.

Linearität/Nicht-Linearität

Nach oraler Anwendung von Lercanidipin zeigen die Plasmaspiegel von Lercanidipin keine direkte Dosislinearität (nicht-lineare Kinetik). Nach Gabe von 10, 20 oder 40 mg zeigten die Spitzenplasmakonzentrationen 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.

Besondere Patientengruppen

Es wurde gezeigt, dass das pharmakokinetische Verhalten von Lercanidipin bei älteren Patienten und bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung oder leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung dem Verhalten ähnelt, das in der allgemeinen Patientenpopulation beobachtet wird. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und dialysepflichtige Patienten zeigten höhere Konzentrationen des Wirkstoffes (etwa 70 %). Bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Leberfunktionsstörung ist die systemische Bioverfügbarkeit von Lercanidipin wahrscheinlich erhöht, da der Wirkstoff normalerweise weitgehend in der Leber metabolisiert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kombination Enalapril/Lercanidipin

Die potenzielle Toxizität der fixen Kombination aus Enalapril und Lercanidipin wurde an Ratten nach oraler Gabe über bis zu 3 Monate sowie in zwei Genotoxizitätstests untersucht. Das toxikologische Profil der beiden Einzelbestandteile wurde durch die Kombination nicht verändert.

Die folgenden Daten liegen für die beiden Einzelbestandteile Enalapril und Lercanidipin vor.

Enalapril

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

Studien zur Reproduktionstoxizität legen nahe, dass Enalapril keinen Einfluss auf die Fertilität und Reproduktionsrate von Ratten hat und auch nicht teratogen ist. In einer Studie, in der weibliche Ratten vor der Paarung bis zur Trächtigkeit behandelt wurden, zeigte sich im Verlauf der Säugeperiode eine höhere Jungtiersterblichkeit. Es konnte gezeigt werden, dass Enalapril die Plazentaschranke passiert und in die Milch übergeht. Es wurde nachgewiesen, dass ACE-Hemmer (als Klasse) nachteilige Effekte auf die späte Embryonalentwicklung induzieren können, die sich als erhöhte Embryosterblichkeit oder kongenitale Defekte (insbesondere den Schädel betreffend) 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 resultierenden Ischämie und der Verringerung der fetoplazentaren Durchblutung sowie der verminderten Sauerstoff-/Nährstoffversorgung des Feten zugeordnet.

Lercanidipin

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

Die relevanten Wirkungen, die in Langzeitstudien an Ratten und Hunden beobachtet wurden, standen direkt oder indirekt in Zusammenhang mit den bekannten Wirkungen von hochdosierten Calciumantagonisten und äußerten sich vorwiegend in überhöhter pharmakodynamischer Aktivität.

Die Behandlung mit Lercanidipin hatte bei Ratten keinen Einfluss auf die Fertilität und die generelle Reproduktionsfähigkeit, jedoch führten hohe Dosen zu Prä- und Postimplantationsverlusten sowie zu einer Verzögerung der Embryonalentwicklung. Es gab keinen Hinweis auf teratogene Wirkungen bei Ratten und Kaninchen, andere Dihydropyridine haben sich jedoch bei Tieren als teratogen erwiesen. Die Anwendung von Lercanidipin in hohen Dosen (12 mg/kg/Tag) während der Wehen führte zu Dystokie.

Die Verteilung von Lercanidipin und/oder seinen Metaboliten bei trächtigen Tieren und der Übergang in die Muttermilch sind nicht untersucht worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Povidon K30
Natriumhydrogencarbonat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose (5cP)
Titandioxid (E 171)
Talkum
Macrogol 6000

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

Packungen 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 Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali 1
20148 Mailand
Italien

Mitvertrieb:

BERLIN-CHEMIE AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

62119.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. Juli 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
20. Januar 2015

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig