

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zaneril 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).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 102,0 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

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

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

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

Die fixe Kombination Zaneril 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 20 mg Lercanidipin hochtitriert oder auf die Fixkombination Zaneril 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 „Anwendung bei Nierenfunktionsstörung“).

**Patienten mit Nierenfunktionsstörung:**

Zaneril 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:**

Zaneril 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 Zaneril bei Kindern und Jugendlichen.

**Art der Anwendung**

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

- Das Arzneimittel sollte bevorzugt 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 den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Zaneril darf in folgenden Fällen nicht eingenommen werden:

- Überempfindlichkeit gegen einen ACE-Hemmer oder Dihydropyridin-Calciumantagonisten oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels
- 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)
- Die gleichzeitige Anwendung von Zaneril mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (einschließlich Aortenstenose)
- Nicht behandelte kongestive Herzinsuffizienz
- Instabile Angina pectoris
- Innerhalb eines Monats nach einem Myokardinfarkt
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), einschließlich Hämodialysepatienten
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Gleichzeitige Anwendung von:
  - starken CYP3A4-Hemmern (siehe Abschnitt 4.5)
  - Ciclosporin (siehe Abschnitt 4.5)
  - Grapefruitsaft (siehe Abschnitt 4.5)

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung****Symptomatische Hypotonie**

Bei komplikationsloser Hypertonie werden selten symptomatische Hypotonien beobachtet. Bei hypertonen Patienten kommt es unter Enalapril eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z. B. aufgrund einer Diuretika-Therapie, salzartermer 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 Schleifen-diuretika, 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 Enalapril erforderlich sein.

**Sick-Sinus-Syndrom**

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

**Linksventrikuläre Dysfunktion und ischämische Herzkrankheit**

Auch wenn in Studien mit hämodynamischer Kontrolle keine Beeinträchtigung der Ventrikelfunktion festgestellt wurde, muss bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion die Behandlung mit Calciumkanalblockern mit Vorsicht erfolgen. Es wird vermutet, dass Patienten mit ischämischer Herzkrankheit unter Behandlung mit einigen kurz wirksamen Dihydropyridinen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen. Obwohl Lercanidipin Langzeitwirkung hat, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten.

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 ist das Auftreten eines Myokardinfarkts möglich (siehe Abschnitt 4.8).

**Anwendung bei Nierenfunktionsstörung**

Besondere Vorsicht ist beim Einleiten der Enalapril-Behandlung bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung geboten. Eine routinemäßige Kontrolle von Serum-Kalium 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 Zaneril 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.

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

#### 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 Dextranultrafiltrat 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.

#### Hyperkaliämie

Ein Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration wurde bei manchen Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie einschließlich Enalapril beobachtet. Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie sind: Niereninsuffizienz, Verschlechterung der Nierenfunktion, Alter (> 70 Jahre), Diabetes mellitus, inkurrente Ereignisse wie Dehydration, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose und gleichzeitige Therapie mit kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparaten oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln sowie gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln, die zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Werte führen können (z. B. Heparin). Die Gabe von Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln kann, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einem signifikanten Anstieg der Serum-Kalium-Werte führen. Hyperkaliämie kann zu schwerwiegenden, manchmal letalen Arrhythmien führen. Ist die gleichzeitige Gabe von Enalapril mit einer der oben genannten Substanzen erforderlich, muss deren Anwendung mit besonderer Vorsicht und unter regelmäßiger Überwachung der Serum-Kalium-Werte erfolgen (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.

#### Induktoren von CYP3A4

CYP3A4-Induktoren wie Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin, Carbamazepin) und Rifampicin können den Serumspiegel von Lercanidipin senken, sodass die Wirksamkeit des Arz-

neimittels geringer als erwartet ausfallen kann (siehe Abschnitt 4.5).

#### Ethnische Unterschiede

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

#### Schwangerschaft

Die Anwendung von Zaneril 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 Zaneril 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 gemieden werden, da er die Wirkung vasodilatatorischer Antihypertensiva verstärken kann (siehe Abschnitt 4.5).

#### Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die antihypertensive Wirkung von Zaneril 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**

##### 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 oder Kaliumpräparate

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

#### Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

Eine vorangegangene hoch dosierte Diuretika-Therapie kann zu Volumenmangel und damit zum Risiko einer Hypotonie bei Therapiebeginn mit Enalapril führen (siehe Abschnitt 4.4). Die hypotensive Wirkung kann durch Absetzen des Diuretikums, einem 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 Nitroglycerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren 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 An-

giotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder ACE-Hemmern hat eine additive Wirkung auf die Erhöhung des Serum-Kaliums 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). 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 (Natrium-aurothiomalat) 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, so dass das Risiko einer Hypoglykämie besteht. Diese Fälle treten offenbar insbesondere in den ersten Wochen der kombinierten Behandlung sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf (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**

##### CYP3A4-Hemmer

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

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

Eine Interaktionsstudie mit Ketoconazol, einem starken CYP3A4-Hemmer, zeigte einen deutlichen Anstieg der Plasmaspiegel von Lercanidipin (eine 15-fache Zunahme der Fläche unter der Wirkstoffkonzentrations-Zeitkurve, AUC, und einen 8-fachen Anstieg der  $C_{max}$  für das Eutomer S-Lercanidipin).



Ciclosporin

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

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

Grapefruitsaft

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

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

Alkohol

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

Substrate von CYP3A4

Vorsicht ist geboten, wenn Lercanidipin zusammen mit anderen Substraten von CYP3A4 wie Terfenadin, Astemizol und Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Chinidin) verschrieben wird.

Induktoren von CYP3A4

Die gleichzeitige Anwendung von Lercanidipin mit CYP3A4-Induktoren, wie Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin, Carbamazepin) und Rifampicin, sollte mit Vorsicht erfolgen, da die antihypertensive Wirkung von Lercanidipin abgeschwächt sein kann. Daher muss der Blutdruck häufiger als üblich überwacht werden.

Digoxin

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

Midazolam

Bei gleichzeitiger Gabe von 20 mg oralem Midazolam war bei älteren Probanden die Lercanidipin-Resorption verstärkt (um circa 40 %) und die Resorptionsgeschwindigkeit verringert (Verzögerung der  $t_{max}$  von 1,75 auf 3 Stunden). Die Midazolam-Konzentrationen blieben unverändert.

Metoprolol

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lercanidipin mit Metoprolol, einem vorwiegend hepatisch eliminierten Betablocker, kam es zu keiner Veränderung der Bioverfügbarkeit

von Metoprolol, während die Bioverfügbarkeit von Lercanidipin um 50 % herabgesetzt war. Dieser Effekt könnte durch die von Betablockern hervorgerufene Verringerung der hepatischen Durchblutung bedingt sein und folglich auch bei anderen Präparaten dieser Substanzklasse auftreten. Trotzdem kann Lercanidipin sicher zusammen mit Betablockern angewendet werden.

Cimetidin

Die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin in einer Tagesdosis von 800 mg verursacht keine signifikanten Veränderungen der Plasmaspiegel von Lercanidipin. Bei höheren Dosen ist jedoch Vorsicht geboten, da es zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit und daher zu einer verstärkten hypotensiven Wirkung von Lercanidipin kommen kann.

Fluoxetin

Eine Interaktionsstudie mit Fluoxetin (einem Hemmer von CYP2D6 und CYP3A4) an gesunden Probanden im Alter von  $65 \pm 7$  Jahren (Mittelwert  $\pm$  SD) zeigte keine klinisch relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Lercanidipin.

Simvastatin

Bei wiederholter Gabe einer Lercanidipin-Dosis von 20 mg zusammen mit 40 mg Simvastatin zeigte die AUC von Lercanidipin keine signifikanten Veränderungen. Demgegenüber nahm die AUC von Simvastatin um 56 % und diejenige seines aktiven Hauptmetaboliten  $\beta$ -Hydroxysäure um 28 % zu. Es ist unwahrscheinlich, dass solche Veränderungen klinische Relevanz besitzen. Wenn Lercanidipin am Morgen und Simvastatin (wie für derartige Arzneimittel vorgehen) am Abend angewendet wird, ist keine Wechselwirkung zu erwarten.

Warfarin

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**SchwangerschaftEnalapril

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 fest-

gestellt, 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). Vermutlich basierend auf reduzierter fetaler Nierenfunktion sind Fälle von Oligohydramnion aufgetreten, die zur Entwicklung von Gliedmaßenkontraktionen, kraniofazialen Deformationen und Lungenhypoplasien führen können. 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

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Lercanidipin, andere Dihydropyridin-Verbindungen hingegen zeigten teratogene Wirkungen.

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über exponierte Schwangere vor. Die Anwendung von Lercanidipin während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wird 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). Zaneril 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.

StillzeitEnalapril

Einige wenige pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen von Enalapril in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von Zaneril 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 Zaneril 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 in die Muttermilch übergeht.

**Enalapril und Lercanidipin in Kombination**

Daher soll Zaneril 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 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**

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

**4.8 Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Zaneril wurde in fünf doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien und zwei offenen Langzeit-Verlängerungsphasen beurteilt. Insgesamt erhielten 1.141 Patienten Zaneril 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 Zaneril waren Husten (4,03 %), Schwindel (1,67 %) und Kopfschmerzen (1,67 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Zaneril 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 ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe nebenstehende Tabelle

Zusätzliche Informationen zu den einzelnen Bestandteilen.

Nebenwirkungen, die für einen der Einzelbestandteile (Enalapril oder Lercanidipin) angegeben wurden, können auch unter Zaneril 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:	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 Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich:	Erythem
Selten:	Angioödem, Gesichtsschwellung, Dermatitis, Hautausschlag, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
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, Müdigkeit, Hitzegefühl, peripheres Ödem

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

**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:**

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

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:**

Gelegentlich: Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4)

**Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen:**

Häufig: Kopfschmerzen, Depressionen  
Gelegentlich: Verwirrtheit, Somnolenz, Schlaflosigkeit, Nervosität, Parästhesie, Vertigo  
Selten: abnorme Träume, Schlafstörungen

**Augenerkrankungen:**

Sehr häufig: verschwommenes Sehen

**Herzerkrankungen und Gefäßerkrankungen:**

Sehr häufig: Schwindel  
Häufig: Hypotonie (einschließlich orthostatischer Hypotonie), Synkope, Schmerzen im Brustraum, Rhythmusstörungen, Angina pectoris, Tachykardie

Gelegentlich: orthostatische Hypotonie, Palpitationen, Myokardinfarkt oder Schlaganfall\*, möglicherweise als Folge eines übermäßigen Blutdruckabfalls bei Patienten mit hohem Risiko (siehe Abschnitt 4.4)  
Selten: Raynaud-Syndrom

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

#### **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, verändertes Geschmackempfinden

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 Unterhautzellgewebes:**

Häufig: Hautausschlag, Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem: Über angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Gelegentlich: Diaphoresis, 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, positive ANA-Titer, erhöhte BSG, Eosinophilie und Leukozytose. Hautausschlag, Photosensitivität oder andere dermatologische Manifestationen können ebenfalls 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: Müdigkeit

Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Hitzegefühl, Tinnitus, Unwohlsein, Fieber

#### **Untersuchungen:**

Häufig: Hyperkaliämie, Kreatinin im Serum erhöht

Gelegentlich: Blutharnstoff erhöht, Hypo-natriämie

Selten: Erhöhte Leberenzyme, Bilirubin im Serum erhöht

#### **Lercanidipin-Monotherapie**

Die in kontrollierten klinischen Studien am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Schwindel, peripheres Ödem, Tachykardie, Palpitationen und Hitzegefühl und traten jeweils bei weniger als 1 % der Patienten auf.

#### **Erkrankungen des Immunsystems**

Sehr selten: Überempfindlichkeit

#### **Psychiatrische Erkrankungen**

Selten: Somnolenz

#### **Erkrankungen des Nervensystems**

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schwindel

#### **Herzerkrankungen**

Gelegentlich: Tachykardie, Palpitationen

Selten: Angina pectoris

#### **Gefäßerkrankungen**

Gelegentlich: Hitzegefühl

Sehr selten: Synkope

#### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Selten: Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Erbrechen

#### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Selten: Hautausschlag

#### **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Selten: Myalgie

#### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Selten: Polyurie

#### **Allgemeine Erkrankungen und**

#### **Beschwerden am Verabreichungsort**

Gelegentlich: Peripheres Ödem

Selten: Asthenie, Müdigkeit

In Spontanberichten nach Markteinführung wurden sehr selten (< 1/10.000) die folgenden Nebenwirkungen beschrieben: Zahnfleischhypertrophie, reversible Erhöhung der Serumspiegel von Lebertransaminasen, Hypotonie, häufiges Urinieren und Schmerzen im Brustraum.

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 ist das Auftreten eines Myokardinfarkts möglich. 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](http://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, Elektrolystörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angstgefühl und Husten. Nach Einnahme von 300 mg bzw. 440 mg Enalapril wurden im Vergleich zu therapeutischen Dosen 100- bzw. 200-fach höhere Serumkonzentrationen von Enalaprilat festgestellt.

Bei einer Lercanidipin-Überdosierung sind, wie auch bei anderen Dihydropyridinen, die zu erwartenden Symptome exzessive periphere Vasodilatation mit ausgeprägter Hypotonie und Reflextachykardie.

#### **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.

Bei einer Überdosierung mit Lercanidipin kann im Fall von schwerer Hypotonie, Bradykardie und Bewusstlosigkeit eine kardiovaskuläre Unterstützung nützlich sein, wobei der Bradykardie mit intravenösem Atropin begegnet wird. Angesichts der langfristigen pharmakologischen Wirkung von Lercanidipin muss der kardiovaskuläre Status von Patienten, die eine Überdosierung zu sich genommen haben, mindestens 24 Stunden lang überwacht werden. Es liegen keine Angaben über den Nutzen einer Dialyse vor. Angesichts der hohen Lipophilie des Arzneimittels ist es sehr unwahrscheinlich, dass Plasmaspiegel Aufschluss über die Dauer der Risikophase geben. Eine Dialyse könnte unwirksam sein.



**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

ATC-Code: C09BB02

Zaneril 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 essentieller 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 Peptidyl-dipeptidase, 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 Plasmapreninaktivität (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 vasodepressorischem 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 niedrigerem 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 essentieller 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 Calciumionen in den Herzmuskel und in glatte Muskeln. Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung beruht auf einem direkten relaxierenden Effekt auf die glatte Muskulatur der Gefäße, so dass der periphere Widerstand insgesamt herabgesetzt wird. Trotz seiner kurzen pharmakokinetischen 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.

## – Zaneril 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 Langzeitnachsbeobachtungsphase 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 sSBD normalisierte sich danach bei 1/3 dieser Fälle.

## – Zaneril 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 sSBD 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 sSBD (48 % versus 37 %,  $p = 0,055$ ) und des sSBD

(33 % versus 28 %,  $p = 0,325$ ) verglichen mit den Patienten unter Monotherapie.

– Zaneril 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  $\geq$  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, hydrolysiert. 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 Personen 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  $\leq$  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  $\mu\text{g/l}$  (Bereich 0,54 bis 5,9  $\mu\text{g/l}$ ). Auch die Spitzenwerte der Konzentrationen von Enalaprilat innerhalb von 24 Stunden betrugen im Durchschnitt 1,7  $\mu\text{g/l}$  (Bereich 1,2 bis 2,3  $\mu\text{g/l}$ ); sie traten zu verschiedenen Zeitpunkten auf. 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 in der Muttermilch vier Stunden nach Einnahme 2  $\mu\text{g/l}$  Enalapril und etwa neun Stunden nach Einnahme 0,75  $\mu\text{g/l}$  Enalaprilat. Die im Verlaufe von 24 Stunden in der Milch gemessene Gesamtmenge von Enalapril und Enalaprilat betrug 1,44  $\mu\text{g/l}$  bzw. 0,63  $\mu\text{g/l}$ . 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 ( $< 0,2 \mu\text{g/l}$ ); 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.

#### Zusätzliche Informationen für 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 potentielle 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 Potential 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 Säugetierperiode 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, Gentoxizität, und zum kanzerogenen Potential 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 erhöhter 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 wurde nicht untersucht.

## 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 (E171)  
Talkum  
Makrogol 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 28 **N1**, 50 **N2** und 100 **N3** Tabletten.

### 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:  
MEDA Pharma GmbH & Co. KG  
Benzstraße 1  
61352 Bad Homburg

Telefon: (06172) 888-01  
Telefax: (06172) 888-2740

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

62117.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

27. Juli 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: Juli 2006

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2014

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt