

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vivace® 30/10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 30 mg Delaprilhydrochlorid und 10 mg Manidipindihydrochlorid. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 67,60 mg Lactose-Monohydrat/Tablette 0,08 mg Gelborange S (E 110)/Tablette Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette
Lachsrosafarbene, runde Tablette mit Bruchkerbe
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie.
Die fixe Kombination Vivace® (30 mg/10 mg) wird angewendet bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck nicht ausreichend durch Delapril oder Manidipin allein kontrolliert werden kann (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosierungsempfehlung für Erwachsene:

Die übliche Dosis ist 1 Tablette Vivace® pro Tag.

Eine individuelle Dosiseinstellung mit den einzelnen Komponenten (Delapril 30 mg und Manidipin 10 mg) wird empfohlen. Wenn es medizinisch vertretbar ist, kann eine direkte Umstellung von einer Delapril- oder Manidipin-Monotherapie auf die feste Kombination erfolgen (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Mit besonderer Sorgfalt sollte vorgegangen werden, wenn Vivace® bei älteren Patienten, bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion angewendet wird. Eine Dosiseinstellung der einzelnen Komponenten Delapril und Manidipin sollte nach folgender Vorgehensweise durchgeführt werden:

Ältere Patienten:

Angesichts der bei älteren Menschen möglicherweise beeinträchtigten Nierenfunktion und der verlangsamten Stoffwechselleistung muss eine Dosisanpassung mit Vorsicht erfolgen. Nach einer individuellen Dosiseinstellung mit den Einzelsubstanzen (Dositration) kann erwogen werden, die Behandlung auf ½ Tablette der fixen Kombination umzustellen.

Niereninsuffizienz:

Da bei bestehender Niereninsuffizienz die Ausscheidung des Wirkstoffs Delapril verringert ist, sind bei Patienten mit Kreatininspiegeln > 3 mg/dl Dosisanpassungen erforderlich.

Leberinsuffizienz:

Da der Bestandteil Manidipin weitgehend in der Leber abgebaut wird, ist bei Patienten mit Leberinsuffizienz je nach Schwere der Begleiterkrankung eine Dosisreduzierung zu berücksichtigen.

Kinder und Jugendliche:

Vivace® darf bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen

Die Tablette sollte unzerlegt mit einer ausreichenden Menge Wasser morgens nach dem Frühstück eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder andere ACE-Hemmer und andere Dihydropyridine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Angioneurotisches Ödem in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorhergegangenen Therapie mit ACE-Hemmern
- Hereditär/idiopathisches angioneurotisches Ödem
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min)
- Dialyse
- Nierentransplantation
- Schwere Leberinsuffizienz
- Beidseitige Nierenarterienstenose oder einseitig bei Einzelniere
- Häodynamisch relevante Aortenstenose und Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie
- Kardiogener Schock
- Unbehandelte kongestive Herzinsuffizienz
- Instabile Angina pectoris oder Myokardinfarkt (während der ersten 4 Wochen)
- Primärer Hyperaldosteronismus
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre)
- Die gleichzeitige Anwendung von Vivace mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symptomatische Hypotonie:

Zu Beginn der Behandlung mit Vivace® sollten Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine symptomatische Hypotonie zwei Wochen lang engmaschig überwacht werden. Die Wahrscheinlichkeit einer ausgeprägten hypotonen Reaktion ist bei bestimmten Patienten höher, wie z. B. Patienten mit schwerer kongestiver Herzinsuffizienz mit oder ohne gleichzeitigem Nierenversagen, renovaskulärer Hypertonie, Nierendialyse, ausgeprägter Salz- und/oder Wasserretention jeder Ätiologie (z. B. intensive Behandlung mit einem Schleifendiuretikum). Vor Beginn einer Therapie mit Vivace® muss ein Natriummangel und eine Hypovolämie korrigiert werden.

Dies sollte auch bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder zerebrovaskulären Erkrankungen, bei denen ein plötzlicher Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder einem Schlaganfall führen könnte, in Betracht gezogen werden. Blutdruck und Laborparameter sollten sorgfältig überwacht werden, besonders bei Patienten mit

- Natrium- oder Volumenmangel,
- schwerer kardialer Dekompensation,
- Niereninsuffizienz,
- schwerer Hypertonie

oder im Alter von über 65 Jahren. Bei diesen Patienten sollte vorzugsweise die Behandlung unter klinischer Beobachtung begonnen werden.

Im Falle einer Hypotonie wird empfohlen, den Patienten in Rückenlage zu bringen und wenn notwendig eine intravenöse Infusion physiologischer Kochsalzlösung zu verabreichen.

Kinder und Jugendliche:

Das Arzneimittel darf bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, weil für diese Patientengruppe keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen.

Schwangerschaft:

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern 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 die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und wenn erforderlich eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Allgemein:

Vivace® enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Vivace® nicht einnehmen.

Vivace® enthält den Farbstoff Gelborange S (E 110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Patienten mit renovaskulärer Hypertonie:

Für Patienten mit renovaskulärer Hypertonie und bestehender beidseitiger Nierenarterienstenose oder einseitiger Arterienstenose bei Einzelniere besteht bei der Behandlung mit Vivace® ein erhöhtes Risiko für eine schwere Hypotonie und Nierenversagen. Die gleichzeitige Behandlung mit Diuretika kann hierbei ein zusätzlicher Risikofaktor sein. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion kann mit nur geringen Veränderungen des Serumkreatinins einhergehen, auch bei Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung im Krankenhaus unter engmaschiger medizinischer Überwachung eingeleitet werden, ausgehend von niedrigen Dosen der Einzelkomponenten, gefolgt von einer sorgfältigen Dosiseinstellung. Die Behandlung mit Diuretika sollte ausgesetzt und die Nierenfunktion während der ersten Behandlungswochen überwacht werden.

Vivace® 30/10 mg Tabletten



Angioödem:

Unter der Anwendung von ACE-Hemmern sind einige Fälle von Angioödem berichtet worden, vor allem nach den anfänglichen Anwendungen. Angioödem können während der ersten Wochen der Behandlung auftreten. In seltenen Fällen können Angioödem dennoch auch nach längerer Anwendung auftreten.

In solchen Fällen ist die Behandlung sofort abzusetzen und wenn notwendig die antihypertensive Behandlung mit einem Arzneimittel aus einer anderen Wirkstoffklasse fortzuführen. Der Patient ist bis zum Abklingen des Ödems unter strenger ärztlicher Kontrolle zu halten.

Ist das Angioödem auf Gesicht und Lippen beschränkt, so bildet sich die Störung in der Regel auch ohne Behandlung zurück, wenn gleich sich Antihistaminika zur symptomatischen Behandlung als sinnvoll erwiesen haben.

Angioödem an Zunge, Glottis oder Rachen können tödlich sein und erfordern daher die sofortige Einleitung geeigneter Therapiemaßnahmen, wie z. B. die subkutane Injektion einer 1:1000-Adrenalin-Lösung (0,3 bis 0,5 ml). Patienten sind deshalb unbedingt auf die Notwendigkeit hinzuweisen, alle Anzeichen oder Symptome, die auf ein Angioödem hinweisen könnten (Schwellungen im Gesicht, an den Augen, Lippen, der Zunge sowie Atemschwierigkeiten), unverzüglich zu melden und vor einer fortgesetzten Einnahme des Arzneimittels ärztlichen Rat einzuholen.

Anaphylaktische Reaktionen während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte:

In seltenen Fällen kam es bei Anwendung eines ACE-Hemmers während einer Desensibilisierungstherapie zu lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen. Diese Reaktionen konnten vermieden werden, indem die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Desensibilisierung zeitweise unterbrochen wurde.

Anaphylaktoide Reaktionen während einer LDL-Apherese:

In seltenen Fällen kam es bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden, während einer Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Apherese mit Dextransulfat zu lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen. Diese Reaktionen konnten vermieden werden, indem man die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese zeitweise unterbrach.

Ethnische Unterschiede:

ACE-Hemmer verursachen bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe häufiger Angioödem als bei Menschen mit nicht schwarzer Hautfarbe.

Wie auch bei anderen ACE-Hemmern kann Vivace® den Blutdruck bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger effektiv senken als bei Patienten mit nicht schwarzer Hautfarbe, vermutlich weil bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe mit Hypertonie häufiger ein niedriger Plasma-Renin-Spiegel vorliegt.

Proteinurie:

Eine Proteinurie kann besonders bei Patienten mit bestehenden Nierenfunktionsstörungen auftreten.

Beeinträchtigte Nierenfunktion:

Bei bestehender Niereninsuffizienz sind Dosisanpassungen erforderlich und die Nierenfunktion muss sorgfältig überwacht werden, auch wenn sie sich in der Regel nicht weiter verschlechtert. Unter einer Behandlung mit ACE-Hemmern besteht bei Patienten mit anamnestisch dekompensierter Herzinsuffizienz, ein- oder beidseitiger Nierenarterienstenose, renovaskulärer Hypertonie und starker Wasser- oder Salzverarmung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Anzeichen einer Niereninsuffizienz (Anstieg von Kreatinin, Harnstoff und Serumkalium; Proteinurie; Veränderungen des Harnvolumens) und – in seltenen Fällen – eines akuten Nierenversagens.

Obwohl bisher im Zusammenhang mit der Einnahme von Vivace® noch nicht beobachtet, sind leichte Erhöhungen von BUN/Blut-Harnstoff-Stickstoff und Kreatinin gelegentlich auch bei Patienten mit normaler Nierenfunktion möglich, vor allem bei gleichzeitiger Diuretika-Behandlung.

Wenn solche Fälle auftreten, ist ggf. die Unterbrechung der Diuretika-Behandlung oder die Reduzierung/das Absetzen von Vivace® ratsam (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.3).

Patienten unter Dialyse:

Bei Behandlung mit ACE-Hemmern und gleichzeitiger Anwendung von High-Flux-Polyacrylnitrit-Membranen (AN69) im Rahmen einer Dialyse wurden anaphylaktoide Reaktionen beobachtet. Bei Patienten unter Vivace®-Behandlung wird die Anwendung dieser Membranarten daher nicht empfohlen.

Hepatitis/Leberversagen:

Sehr selten wurden ACE-Inhibitoren mit einem Syndrom in Verbindung gebracht, das zunächst mit cholestatischer Gelbsucht einherging und zu schwer verlaufender Nekrose und (manchmal) zum Tod führte. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Patienten, die unter der Behandlung von Vivace® eine Gelbsucht entwickeln oder signifikant erhöhte Leberenzymwerte aufweisen, sollten die Behandlung abbrechen und eine entsprechende ärztliche Behandlung erhalten.

Diabetische Patienten:

Bei diabetischen Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollten während der ersten Monate unter der Behandlung mit einem ACE-Hemmer die Blutglucosespiegel engmaschig überprüft werden.

Aortenstenose und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie:

Wie bei anderen Vasodilatoren ist bei der Behandlung von Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht geboten.

Hyperkaliämie:

Während einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer kann eine Hyperkaliämie auftreten, vor allem bei bestehender Nieren- und/oder Herzinsuffizienz. Eine Kaliumsubstitution oder kaliumsparende Diuretika werden generell nicht empfohlen, da diese zu erheblichen Erhöhungen der Kaliumkonzentrationen im Plasma führen können. Wenn die

gleichzeitige Anwendung der erwähnten Arzneimittel als geeignet erachtet wird, sollte der Kaliumgehalt im Serum häufig überprüft werden.

Husten:

Unter der Behandlung mit ACE-Hemmern kann ein trockener, nicht-produktiver Reizhusten auftreten, der nach Absetzen der Medikation wieder abklingt. ACE-Hemmer-induzierter Husten sollte als Teil der Differentialdiagnose bei Husten berücksichtigt werden.

Anästhesie bei Operationen:

Vivace® kann die blutdrucksenkenden Wirkungen von Anästhetika verstärken. Wenn in diesen Fällen eine Hypotonie auftritt, so kann diese durch Volumensubstitution und parenterale Rehydratation des Patienten korrigiert werden.

Neutropenie/Agranulozytose:

Bei Patienten, die ACE-Hemmer erhielten, wurde über Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne weiter erschwerende Faktoren tritt eine Neutropenie selten auf. Vivace® muss mit äußerster Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Kollagenosen (z. B. systemischer Lupus erythematoses, Sklerodermie), in Verbindung mit der Behandlung mit Immunsuppressiva, Allopurinol oder Procainamid oder bei einer Kombination der genannten erschwerenden Bedingungen, besonders bei Patienten mit bestehender Nierenfunktionsstörung. Manche dieser Patienten entwickelten schwere Infektionen, die in Einzelfällen nicht auf eine intensive Antibiotikatherapie ansprachen. Werden diese Patienten mit Vivace® behandelt, ist die regelmäßige Überwachung der Anzahl der weißen Blutkörperchen angezeigt und die Patienten sollten angewiesen werden, Anzeichen einer Infektion zu melden. Die Effekte sind nach Absetzen des ACE-Hemmers reversibel.

Beeinträchtigte Leberfunktion:

Vivace® sollte bei bestehender Leberinsuffizienz mit Vorsicht verabreicht werden, da die blutdrucksenkende Wirkung von Mandoipin verstärkt werden könnte (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.3).

Patienten mit Herzkrankheiten:

Vivace® sollte bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion, Aortenstenose, Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn, isolierter Rechtsherzinsuffizienz und bei Sick-Sinus-Syndrom (sofern kein Herzschrittmacher implantiert ist) mit Vorsicht angewandt werden.

Da keine Daten aus Studien mit stabilen Koronarpatienten zur Verfügung stehen, ist aufgrund eines möglicherweise erhöhten koronaren Risikos bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Al-dosteron-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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- **Antihypertonika und Diuretika:** Die blutdrucksenkende Wirkung von Vivace® kann durch die gleichzeitige Behandlung mit Diuretika, Beta-Rezeptorenblockern und ganz allgemein mit anderen Antihypertonika verstärkt werden. Der blutdrucksenkende Effekt verhält sich im Allgemeinen additiv und es kann zu exzessiver symptomatischer Hypotonie kommen. Bei Patienten unter Diuretika-behandlung kann es nach Beginn der Behandlung mit einem ACE-Hemmer zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen. Die Gefahr hypotoner Wirkungen kann durch Absetzen des Diuretikums, Erhöhen des Flüssigkeitsvolumens oder der Salzzufuhr vor Arzneimiteleinahme und durch Einleiten der Therapie mit niedrigeren Dosen des ACE-Hemmers reduziert werden. Weitere Dosiserhöhungen sind mit Vorsicht durchzuführen. Die gleichzeitige Einnahme von Glyceroltrinitrat und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann zu einer weiteren Blutdrucksenkung führen.
- **Alkohol:** Wie bei allen gefäßerweiternden, blutdrucksenkenden Substanzen ist bei gleichzeitigem Konsum von Alkohol und Vivace® Vorsicht geboten, da Alkohol die Wirkung verstärken kann.
- **Natriumchlorid:** Bei gleichzeitiger Anwendung von Natriumchlorid und Vivace® kann die blutdrucksenkende Wirkung vermindert werden.
- **Kaliumpräparate und kaliumsparende Diuretika:** Delapril kann den durch Thiazid-Diuretika verursachten Kaliumverlust reduzieren. Kaliumsparende Diuretika (Spironolacton, Amilorid, Triamteren und andere) oder die Anwendung von Kaliumsalzen können das Hyperkaliämie-Risiko erhöhen. Wenn die Anwendung dieser Mittel notwendig ist, sollte dies mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle der Serum-Blutspiegel erfolgen.
- **Heparin:** Erhöhtes Risiko einer Hyperkaliämie.
- **Lithium:** Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Lithium wurden Erhöhungen der Serum-Lithium-Konzentrationen und Symptome einer Lithiumvergiftung beobachtet. Eine gleichzeitige Anwendung dieser beiden Arzneimittel

sollte daher mit Vorsicht erfolgen und die Blut-Lithium-Konzentrationen sind häufig zu überprüfen. Die gleichzeitige Anwendung eines Diuretikums kann die Toxizität von Lithium verstärken.

- **Begleittherapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR):** Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und NSAR (z. B. selektive Cox-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure ab 325 mg/Tag und nicht selektive NSAR) kann die antihypertensive Wirkung eines ACE-Hemmers abschwächen. Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und nichtsteroidalen Antiphlogistika kann zu einem erhöhten Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens führen sowie zu einem Anstieg des Serum-Kalium-Spiegels, insbesondere bei Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion. Besonders bei älteren Patienten sollte die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Vorsicht erfolgen. Volumensubstitution sollte angemessen zur Verfügung gestellt und eine Überwachung der Nierenfunktion zu Beginn der Begleittherapie in Betracht gezogen werden.
- **Trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Anästhetika:** Die gleichzeitige Einnahme mit ACE-Hemmern kann zu einem verstärkten Blutdruckabfall führen.
- **Sympathomimetika:** Sympathomimetika können die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern verringern.
- **Allopurinol, Procainamid, Zytostatika, Immunsuppressiva, systemische Kortikosteroide und andere Arzneimittel mit Einfluss auf das Blutbild:** Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit ACE-Hemmern kann zu einer Erhöhung des Risikos hämatologischer Reaktionen, besonders Leukozytose und Leukopenie, führen.
- **Antidiabetika:** Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Antidiabetika (orale blutzuckersenkende Arzneimittel oder Insulin) kann die blutzuckersenkende Wirkung der Antidiabetika verstärken, sodass das Risiko einer Hypoglykämie erhöht wird, vor allem in den ersten Wochen einer kombinierten Behandlung sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.
- **Antazida:** Die gleichzeitige Einnahme von Vivace® und Antazida kann die Resorption der Delapril-Komponente im Darm leicht herabsetzen.
- **CYP3A4-Inhibitoren, -Induktoren und -Substrate:** *In-vitro*-Studien zeigen, dass das inhibitorische Potenzial von Manidipin auf das Cytochrom-P450-System klinisch möglicherweise nicht relevant ist. Ähnlich wie bei anderen Kaliumkanalblockern vom Dihydropyridin-Typ wird wahrscheinlich auch die Metabolisierung von Manidipin über das Cytochrom-System P4503A4 katalysiert. Da keine *In-vivo*-Untersuchungen zu Wechselwirkungen von CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren mit Manidipin und somit zu deren Einfluss auf die Pharmakokinetik von Manidipin zur Verfügung stehen,

sollte Vivace® bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren wie Antiproteasen, Cimetidin, Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin und Clarithromycin sowie CYP3A4-Induktoren wie Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Rifampicin nicht angewendet werden. Vorsicht ist bei der gemeinsamen Verordnung von Vivace® und anderen CYP3A4-Substraten wie Terfenadin, Asmetizol und Klasse-III-Antiarrhythmika wie Amiodaron und Chinidin geboten.

- **Digoxin:** Die gleichzeitige Einnahme von Kalziumantagonisten und Digoxin kann zu einer Erhöhung der Digoxin-Plasmaspiegel führen.
- **Grapefruitsaft:** Dihydropyridine scheinen besonders empfindlich bezüglich einer Hemmung ihres Metabolismus durch Grapefruitsaft zu sein. In der Folge steigt die systemische Verfügbarkeit von Dihydropyridinen, die blutdrucksenkende Wirkung wird verstärkt. Daher sollte Vivace® nicht gleichzeitig mit Grapefruitsaft eingenommen werden.
- **ACE-Inhibitoren, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren:** 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) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Schwangerschaft

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). 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 Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Vivace® bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit der Verabreichung von Delapril/Manidipin (Verhältnis 3:1) haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Vivace® in der Stillzeit vorliegen, wird Vivace® nicht empfohlen. Eine alternative

antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

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

Es wurden keine Studien zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Weil aufgrund der blutdrucksenkenden Wirkung des Arzneimittels Schwindel auftreten kann, sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, dass beim Bedienen von Maschinen und bei der aktiven Teilnahme im Straßenverkehr Vorsicht geboten ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Vivace® stimmen überein mit denen, die für die Einzelkompo-

nenten bzw. für die jeweilige Wirkstoffklasse bekannt sind. Bei ungefähr 10 % der im Rahmen klinischer Studien mit Vivace® behandelten Patienten wurden Nebenwirkungen festgestellt.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (> 1 %) waren Husten, Ödeme und Kopfschmerzen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während klinischer Studien mit Vivace® beobachtet und berichtet, entsprechend der folgenden Häufigkeiten:

Sehr häufig ≥ 1/10
Häufig ≥ 1/100 und < 1/10
Gelegentlich ≥ 1/1000 und < 1/100
Selten ≥ 1/10000 und < 1/1000
Sehr selten < 1/10000 einschließlich Einzelfälle
Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Siehe Tabelle unten

Organsystem	Häufigkeit					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Verminderung der Zahl der weißen Blutkörperchen	Aplastische Anämie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Verminderung von Hämoglobin und Hämatokrit		Hämolytische Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen		Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie			
Psychiatrische Erkrankungen		Apathie	Verwirrtheit, Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen, Nervosität, Angstgefühle	Verminderte Libido		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerz, Gleichgewichtsstörungen, Schwindel, Benommenheit	Missempfindungen, Geschmacksstörungen	Somnolenz		
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen			
Herzerkrankungen		Palpitationen	Tachykardie	Myokardinfarkt, Arrhythmien, Angina pectoris, Brustschmerz	Sehr selten können diese Störungen bei Patienten mit bestehender Angina pectoris häufiger auftreten oder länger anhalten oder schwerer verlaufen. Vereinzelt wurden Myokardinfarkte beobachtet.	

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Organsystem	Häufigkeit					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Gerfäßerkrankungen		Schwere Hypotonie mit orthostatischen Effekten, Hautrötung (Flush)	Synkopen	Apoplexie	Raynaud-Syndrom	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Husten, Bronchitis	Dyspnoe, Sinusitis, Rhinitis, Pharyngitis		Bronchospasmen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Abdominalschmerzen, Dyspepsie	Erbrechen, Diarrhö, Verstopfung, Mundtrockenheit	Magenschmerzen	Pankreatitis, Ileus, Glossitis	
Leber- und Gallenerkrankungen			Gallensteine (besonders bei bestehender Cholezystitis)			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Hautausschlag, Pruritus, Ekzem, Hyperhidrose	Urtikaria, Erythem, angioneurotisches Ödem des Gesichts, der Extremitäten, der Lippen, der Zunge, der Glottis und/oder des Larynx	Stevens-Johnson-Syndrom, Alopezie, Psoriasis	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Steifigkeit des Bewegungsapparats, Gliederschmerzen	Muskelkrämpfe		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Proteinurie	Akutes Nierenversagen, Urämie		Akute Niereninsuffizienz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Impotenz			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödem, Müdigkeit	Asthenie, Unwohlsein	Reizbarkeit		
Untersuchungen		Erhöhung von SGOT, SGPT, gamma-GT, LDH, alkalischer Phosphatase und Kalium im Blut	Erhöhung von Harnstoff	Erhöhung von Bilirubin und CPK		Hyperkaliämie

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Delapril und anderen ACE-Hemmern beobachtet und berichtet:

Siehe Tabelle 1 auf Seite 6

Die folgenden Nebenwirkungen wurden beobachtet und berichtet im Zusammenhang mit der Behandlung mit Manidipin und anderen Dihydropyridinen:

Siehe Tabelle 2 auf Seite 6

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: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome:

Mögliche Symptome einer Überdosierung sind Hypotonie, Schock, Stupor, Bradykardie, Elektrolytstörungen, Dehydratation und Nierenversagen. Die Serumelektrolyte und Kreatinin sollten häufig überwacht werden.

Behandlung:

Nach Einnahme einer Überdosis müssen Patienten engmaschig überwacht werden, vorzugsweise auf einer Intensivstation. Wenn die Tabletten kurz zuvor eingenommen wurden, sind Maßnahmen wie Herbeiführen von Erbrechen, die Verabreichung von Aktivkohle, die Verabreichung von Laxantien und/oder eine Magenspülung einzuleiten. Eine auftretende Dehydratation, Störungen des Elektrolythaushalts und Hypotonie sollten angemessen behandelt werden, z.B. mit Plasmasubstitution oder – wenn das Ergebnis unzureichend ist – mit Katecholaminen.

Wegen des lang anhaltenden pharmakologischen Effekts von Manidipin sollten die kardiovaskulären Funktionen bei Patienten,

Tabelle 1

Infektionen und parasitärer Befall	Infektion
Erkrankungen des Blut und Lymphsystems	Verminderung der weißen Blutkörperchen, Verminderung von Hämoglobin und Hämatokrit, Knochenmarkdepression, Agranulozytose, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, Neutropenie, Anämie, Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen, Autoimmunerkrankungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Gicht, Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Depression, Schlaflosigkeit, Orientierungslosigkeit.
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerz, Somnolenz, Parästhesie, Aufmerksamkeitsstörungen, Geschmacksstörungen
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Tinnitus
Herzerkrankungen	Extrasystolen, Tachykardie, Palpitationen, Brustschmerz, Myokardinfarkt, Arrhythmien, Angina pectoris, Bradykardie
Gefäßerkrankungen	lageabhängige Hypotonie, Flush, Raynaud-Syndrom, peripheres Kältegefühl, Synkopen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Husten, Dyspnoe, pharyngolaryngeale Schmerzen, Niesen, Rhinitis, Bronchospasmen, Sinusitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, Diarrhö, Dyspepsie, Verstopfung, Abdominalschmerzen, Mundtrockenheit, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberversagen, Hepatitis – toxisch oder cholestatisch –, Gelbsucht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag, Hyperhidrose, Pruritus, Erythem, angioneurotisches Ödem, Urtikaria, Psoriasis, Alopezie, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen, Steifigkeit des Bewegungsapparats, Gelenkschwellungen, Gliederschmerzen
Erkrankungen der Niere und Harnwege	Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Bettnässen, Pollakisurie, Dysurie, akutes Nierenversagen, Oligurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektile Dysfunktion, Menorrhagia, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit, Asthenie, Reizbarkeit
Untersuchungen	Erhöhung von SGOT, SGPT, Harnstoff, Harnsäure und Kalium, Erhöhung von Serum-Kreatinin, Erhöhung von Bilirubin

Tabelle 2

Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerz, Parästhesie, Somnolenz
Herzerkrankungen	Palpitationen, Tachykardie, Brustschmerz, Angina pectoris, Myokardinfarkt. Einige Dihydropyridine können in seltenen Fällen zu präkordialen Schmerzen führen. Sehr selten können solche Anfälle bei Patienten mit vorbestehender Angina pectoris mit erhöhter Häufigkeit, Dauer oder Schwere auftreten.
Gefäßerkrankungen	Hautrötung (Flush), Hypotonie, Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Mundtrockenheit, gastrointestinale Störungen, Magenschmerzen, Abdominalschmerzen. Sehr selten wurde über Gingivitis und gingivale Hyperplasie berichtet, die durch Aussetzen der Therapie und sorgfältige Zahnpflege oft abklängen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag, Ekzeme, Erythem, Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödem, Asthenie, Reizbarkeit
Untersuchungen	reversible Erhöhung von SGOT, SGPT, LDH, gamma-GT, alkalischer Phosphatase, Harnstoff und Serum-Kreatinin. Gelborange S kann allergische Reaktionen hervorrufen

die eine Überdosis eingenommen haben, mindestens 24 Stunden überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Kalziumkanalblocker
ATC-Code: C09B B12

Wirkmechanismus

Vivace® ist ein Kombinationspräparat aus Delapril, einem Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE), und Manidipin, einem Dihydropyridin-Kalziumantagonisten mit antihypertensiver Wirkung und nephroprotektiven Eigenschaften. Die Kombination dieser Wirkstoffe bewirkt über einen sich ergänzenden Wirkungsmechanismus einen synergistischen blutdrucksenkenden Effekt, wodurch der Blutdruck stärker reduziert wird als durch einen der beiden Einzelbestandteile.

Pharmakodynamische Wirkungen

Delapril erzeugt die blutdrucksenkende Wirkung über eine Hemmung der Konversion von Angiotensin I zu Angiotensin II; aufgrund der lipophilen Wirkung der Kombination entsteht die Hemmung vor allem auf Ebene der Gefäßwand. Delapril senkt die peripheren Widerstände und erhöht Natrium- und Wasserausscheidung über eine Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Manidipin, dessen Eigenschaft eine lang anhaltende blutdrucksenkende Wirkung ist, verfügt über eine Gefäßselektivität für den Nierenbereich, wodurch die Nierendurchblutung verstärkt wird und die Gefäßwiderstände von afferenten und efferenten Arterien verringert werden, einhergehend mit einer Reduzierung des intraglomerulären Drucks. Die Wirkungen auf die Nierenhämodynamik ermöglichen die Aufrechterhaltung der glomerulären Filtrationsfraktion über die Zeit. Diese Eigenschaft steht mit den diuretischen Eigenschaften der Substanz in Zusammenhang, die auf einer Hemmung der Wasser- und Natriumresorption auf tubulärer Ebene beruhen.

Die Kombination der beiden Wirkstoffe (Vivace®) zeigte in pharmakodynamischen Studien blutdrucksenkende Effekte, die im Vergleich zu den Einzelkomponenten signifikant stärker und anhaltender waren. Bei Bluthochdruckpatienten blieb eine klinisch signifikante Reduzierung des Blutdrucks nach einer täglichen Einzelgabe 24 Stunden lang bestehen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In klinischen Studien wurde für Vivace® eine stärkere blutdrucksenkende Wirkung als für die jeweiligen Einzelbestandteile nachgewiesen. Bei Patienten, deren Blutdruck mit einer ACE-Hemmer- oder Kalziumkanalblocker-Monotherapie nicht ausreichend eingestellt werden konnte, führte die Kombination von Delapril und Manidipin zur klinisch relevanten Reduzierung des systolischen und diastolischen Drucks (–16/–10 mmHg). In einer Studie mit faktoriellem Design zur Bewertung der Dosis-Wirkungs-Beziehung des Blutdrucks nach 6-wöchiger Verabreichung von Delapril-Manidipin-Kombinationen zeigte sich, dass beide Kombinationen, Delapril 30 mg + Manidipin 10 mg und Delapril

15 mg + Manidipin 5 mg, den systolischen und diastolischen Blutdruck signifikant im Vergleich zum Placebo senkten. Die Wirksamkeitskriterien für eine Second-Line-Behandlung wurden erfüllt (durchschnittliche Blutdrucksenkung mit der höher dosierten fixen Kombination: -16,5/-12,8 mmHg systolischer/diastolischer Blutdruck und mit der geringer dosierten fixen Kombination: -16,0/-10,4 mmHg systolischer Blutdruck/diastolischer Blutdruck). Die blutdrucksenkende Wirkung von Vivace® bleibt in der Langzeitbehandlung erhalten.

Die Reduzierung des Blutdrucks führte weder in Kurz- noch in Langzeitbehandlungen zu einer klinisch relevanten Erhöhung der Herzfrequenz.

Klinische Erfahrungswerte bei Patienten über 75 Jahren liegen nicht vor.

Die Auswirkungen der Kombination von Delapril und Manidipin auf Morbidität und Mortalität wurden nicht untersucht.

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).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Kindern und Jugendlichen vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Delapril

Resorption und Biotransformation

Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass Delapril nach rascher Resorption im Magen-Darm-Trakt zu den aktiven Formen Delapril-Diazid (MI) und 5-Hydroxydelapril-Diazid (MIII) metabolisiert wird.

Der Hauptmetabolit im Serum ist MI, gefolgt von MIII, während die Serumkonzentrationen von MII, einem zyklischen inaktiven Metaboliten, und von unverändertem Delapril niedriger sind. Der Metabolit MI weist im Vergleich zu den anderen zirkulierenden Formen die höchsten Blutkonzentrationswerte mit einer T_{max} von 1,3–1,6 Stunden auf. Die Resorptionsrate von Delapril wird durch das Vorhandensein von Nahrung im Magen-Darm-Trakt in geringem Ausmaß reduziert.

Da Delapril teilweise in der Leber zu aktiven Formen metabolisiert wird, kann dieser Reaktionsschritt bei Patienten mit Leberinsuffizienz verlangsamt sein. Klinische Erfahrungen mit Patienten mit Leberinsuffizienz oder Leberzirrhose liegen nicht vor.

Verteilung

Delapril und MI binden zu mehr als 95 % an humane Serumproteine. Eine pharmakokinetische Studie im Steady-State bei älteren Patienten zeigte keine Akkumulation von Delapril.

Elimination

Etwa 60 % der Substanz werden im 24-Stunden-Urin ausgeschieden, überwiegend als Metaboliten MI und MIII und in sehr geringen Mengen als unverändertes Delapril und MII. Die Ausscheidung in den Fäzes ergänzt die Ausscheidung im Urin. Nach wiederholter Verabreichung wird keine Akkumulation von Delapril und Metaboliten beobachtet.

Studien an bestimmten Patientengruppen haben gezeigt, dass die Ausscheidung von unverändertem Delapril und seinem Metaboliten MI in den Urin bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wesentlich reduziert war (Blut-Kreatinin > 3 mg/dl).

Manidipin

Resorption

Nach oraler Anwendung zeigt Manidipin eine maximale Plasmakonzentration nach 2–3,5 Stunden und unterliegt einem First-Pass-Effekt. Die Resorption von Manidipin wird durch die Anwesenheit von Nahrung im Gastrointestinaltrakt verbessert.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung liegt bei 99 %. Die Substanz diffundiert sehr gut in die Gewebe und wird weitgehend abgebaut, vor allem in der Leber.

Biotransformation

Da Manidipin über die Leber metabolisiert wird, kann eine beeinträchtigte Leberfunktion die Pharmakokinetik verändern. Patienten mit leichter Leberinsuffizienz wiesen keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik im Vergleich mit gesunden Patienten auf, während bei Patienten mit

schwerer Leberinsuffizienz eine höhere systemische Verfügbarkeit beobachtet wurde.

Elimination

Manidipin wird vorwiegend über die Fäzes (63 %) und teilweise im Urin (31 %) ausgeschieden. Nach wiederholter Gabe wurde keine Akkumulation beobachtet.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz, auch in schweren Fällen, war die Pharmakokinetik von Manidipin im Vergleich mit gesunden Patienten unverändert. Bei älteren Patienten geht die Verabreichung von Manidipin mit erhöhten Plasmaspiegeln und längerer Plasma-Halbwertszeit einher.

Nach gleichzeitiger Anwendung von Delapril und Manidipin wurden keine Anhaltspunkte für eine wechselseitige Beeinflussung der pharmakokinetischen Eigenschaften der Einzelsubstanzen beobachtet. Bei mehrfacher gemeinsamer Applikation dieser beiden Wirkstoffe wurde keine Akkumulation beobachtet. Nach wiederholter Verabreichung der Kombination bei älteren Patienten war die Verfügbarkeit der einzelnen Komponenten im Vergleich zu jungen Patienten erhöht, speziell bei Manidipin und dem Delapril-Metaboliten MI.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Kombination weist eine niedrige akute Toxizität auf und nach wiederholter Verabreichung bei Ratten und Hunden wurde ein ausreichender Sicherheitsabstand zur empfohlenen therapeutischen Dosis gefunden. Die toxischen Erscheinungen, die bei hohen Dosen beobachtet wurden (vor allem Gewichtsverlust und spontan auftretende Nierenveränderungen bei Ratten; Induzierung von reversibler gingivaler Hyperplasie bei Hunden), wurden mit übermäßigen pharmakodynamischen Effekten in Verbindung gebracht. Sie stimmten mit den bereits bekannten Informationen über die Einzelkomponenten überein. Toxikologische Wechselwirkungen wurden nicht beobachtet.

Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Kaninchen mit oralen Dosen der Kombination Delapril/Manidipin (Verhältnis 3:1) durchgeführt.

In einer Fertilitätsstudie und einer Studie zur frühen Embryonalentwicklung an Ratten wurden embryo-/fetotoxische Effekte beobachtet, einschließlich eines erhöhten Auftretens von fehlplatziertem Testis, deformiertem Ureter, unvollständiger Verknöcherung des Sternums sowie einer verminderten Anzahl an lebenden Föten. Die unerwünschten Wirkungen traten bei der geringsten Dosierung von 12 mg/kg/Tag auf, dem maternalen NOAEL. Die Wirkstoffkonzentrationen der Kombination bei dieser Dosierung waren niedriger als die Konzentrationen, die beim Menschen unter den empfohlenen klinischen Dosen erreicht wurden. Ein NOAEL für embryo-/fetotoxische Effekte konnte nicht festgestellt werden.

In einer prä-/postnatalen Studie, bei der Auswirkungen auf den Fetus, wie erhöhte Jungtiersterblichkeit und Gewichtsverlust bei Ratten, beobachtet wurden, traten diese Effekte bei der höchsten und für das Muttertier toxischen Dosierung auf. Geburtskomplikationen traten bei Ratten ebenfalls bei höheren Dosierungen auf.

Bei Kaninchen wurden keine substanzabhängigen Effekte auf die embryofetale Entwicklung beobachtet.

Für die Kombinationen und die Einzelkomponenten konnte kein mutagenes Potenzial nachgewiesen werden und die verfügbaren Daten für die Einzelkomponenten zeigten ebenfalls kein potenzielles Risiko für Onkogenizität beim Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Hyprolose (5.0 – 16.0 % Hydroxypropoxy-Gruppen)
Hyprolose
Magnesiumstearat
Riboflavin
Gelborange S (E 110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Nach erstem Öffnen des Behältnisses (14 und 28 Tabletten): 2 Monate.
Nach erstem Öffnen des Behältnisses (50 und 100 [2 × 50 Tabletten]): 3,5 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Primärverpackung: Flasche mit kindergesichertem Verschluss. Der Schraubdeckel enthält eine Silikoneinlage als Trockenmittel.
Äußere Verpackung: bedruckte Faltschachtel.
Eine Packung mit 14 (unverkäufliches Muster), 28, 50 bzw. 100 (2 × 50) Tabletten mit Bruchkerbe zu je 30 mg Delaprilhydrochlorid und 10 mg Manidipindihydrochlorid.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Chiesi GmbH
Gasstraße 6
22761 Hamburg
Telefon: 040 89724-0
Telefax: 040 89724-212
E-Mail: info.de@chiesi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

63717.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15.02.2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01.09.2011

10. STAND DER INFORMATION

November 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt