

## EnaCanpin® 10 mg/10 mg Filmtabletten

<p><b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b> EnaCanpin® 10 mg/10 mg Filmtabletten</p>	<p><i>Kinder und Jugendliche:</i> Es gibt im Anwendungsgebiet Hypertonie keinen relevanten Nutzen von EnaCanpin bei Kindern und Jugendlichen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ starken CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5)</li> <li>○ Cyclosporin (siehe Abschnitt 4.5)</li> <li>○ Grapefruitsaft (siehe Abschnitt 4.5)</li> </ul>
<p><b>2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG</b> Jede Filmtablette enthält 10 mg Enalaprilmaleat (entspricht 7,64 mg Enalapril) und 10 mg Lercanidipinhydrochlorid (entspricht 9,44 mg Lercanidipin).</p> <p><u>Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:</u> Lactose-Monohydrat Jede Filmtablette enthält 317 mg Lactose-Monohydrat.</p>	<p><i>Patienten mit Nierenfunktionsstörung</i> EnaCanpin ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance &lt;30 ml/min) oder bei Patienten unter Hämodialyse (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) kontraindiziert. Besondere Vorsicht ist beim Einleiten der Behandlung bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger (Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min) Nierenfunktionsstörung geboten.</p> <p><i>Patienten mit Leberfunktionsstörung</i> EnaCanpin ist bei schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert. Besondere Vorsicht ist beim Einleiten der Behandlung bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung geboten.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die gleichzeitige Anwendung von EnaCanpin mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)</li> <li>• Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit EnaCanpin darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).</li> </ul>
<p>Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p> <p><b>3. DARREICHUNGSFORM</b> Filmtablette.</p> <p>Die Filmtabletten sind weiß, rund, leicht bikonvex mit abgeschrägten Kanten, Tablettendurchmesser 10 mm.</p>	<p><i>Art der Anwendung</i></p> <p><i>Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder vor der Anwendung des Arzneimittels:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Das Arzneimittel sollte bevorzugt am Morgen, mindestens 15 Minuten vor dem Frühstück eingenommen werden.</li> <li>– Dieses Arzneimittel darf nicht zusammen mit Grapefruitsaft (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5), eingenommen werden.</li> </ul>	<p><b>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</b> <b>Symptomatische Hypotonie</b> Bei komplikationsloser Hypertonie werden selten symptomatische Hypotonien beobachtet. Bei hypertonen Patienten kommt es unter Therapie mit Enalapril eher zu einer symptomatischen Hypotonie, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z. B. aufgrund einer Diuretika-Therapie, salzreicher Diät, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, mit oder ohne damit einhergehende Niereninsuffizienz, wurde die symptomatische Hypotonie beobachtet. Dies tritt vermehrt bei Patienten mit Herzinsuffizienz höherer Schweregrade auf, welche hohe Dosen von Schleifendiuretika einnehmen, unter Hyponatriämie leiden oder deren renale Funktionen beeinträchtigt sind. Diese Patienten sollten bei Therapiestart unter engmaschiger medizinischer Kontrolle stehen, und immer dann, wenn die Dosis von Enalapril und/oder des Diuretikums angepasst wird.</p>
<p><b>4. KLINISCHE ANGABEN</b> <b>4.1 Anwendungsgebiete</b> Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Patienten, bei denen unter Lercanidipin-Monotherapie (10 mg) keine angemessene Blutdruckkontrolle erzielt werden kann.</p> <p>Die Fixkombination EnaCanpin 10 mg/10 mg sollte nicht für die initiale Therapie von Bluthochdruck verwendet werden.</p>	<p><b>4.3 Gegenanzeigen</b> Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.</p> <p>EnaCanpin darf nicht eingenommen werden bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überempfindlichkeit gegen einen ACE-Hemmer oder Dihydropyridin-Calciumkanalblocker oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels</li> <li>• anamnestisch bekanntem, durch vorhergehende Therapie mit einem ACE-Hemmer ausgelöstem Angioödem</li> <li>• hereditärem oder idiopathischem Angioödem</li> <li>• Schwangerschaft im zweiten und dritten Trimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)</li> <li>• linksventrikulärer Ausflussbehinderung (inklusive Aortenstenose)</li> <li>• nicht behandelter Herzinsuffizienz</li> <li>• instabiler Angina pectoris</li> <li>• innerhalb von 1 Monat nach Auftreten eines Myokardinfarktes</li> <li>• schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance &lt; 30 ml/min) inklusive Patienten unter Dialyse</li> <li>• schwerer Leberfunktionsstörung</li> <li>• gleichzeitiger Anwendung von:</li> </ul>	<p>Die gleichen Überlegungen gelten auch für Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebralen Erkrankungen, bei denen ein massiver Blutdruckabfall in einem Myokardinfarkt oder ein zerebrovaskuläres Ereignis münden kann.</p>
<p><b>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</b> <b>Dosierung</b></p> <p>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 das fixe Kombinationspräparat EnaCanpin 10 mg/10 mg umgestellt werden.</p>	<p>Ein individuelles Titrieren der Dosis mit den Einzelkomponenten wird empfohlen. Wo klinisch angemessen, kann die direkte Umstellung von der Monotherapie auf die Behandlung mit dem fixen Kombinationspräparat erwogen werden.</p> <p>Die empfohlene Dosis beträgt eine Filmtablette pro Tag, die einmal täglich mindestens 15 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden sollte.</p>	<p>Falls es zu einer Hypotonie kommt, sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden und – falls erforderlich – eine intravenöse Kochsalzinfusion erhalten. Eine vorübergehende hypotone Reaktion ist keine Kontraindikation für die weitere Behandlung, die normalerweise problemlos durchgeführt werden kann, sobald sich der Blutdruck nach einer Volumensubstitution normalisiert hat.</p>
<p><i>Ältere Patienten:</i> Die Dosierung sollte sich nach der Nierenfunktion der Patienten richten (siehe „Anwendung bei Nierenfunktionsstörung“).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• schwerer Leberfunktionsstörung</li> <li>• gleichzeitiger Anwendung von:</li> </ul>	<p>Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die einen normalen oder niedrigen Blutdruck haben, kann Enalapril den systemischen Blutdruck weiter senken. Dieser Effekt ist zu</p>

## EnaCanpin® 10 mg/10 mg Filmtabletten

erwarten, aber normalerweise kein Grund zum Abbruch der Behandlung. Wenn die Hypotonie symptomatisch wird, könnte eine Reduktion der Dosis und/oder Absetzen des Diuretikums und/oder Enalapril erforderlich sein.

### 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.

### Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, die über eine Inhibition des Renin-Angiotensin-Systems wirken. Daher wird die Anwendung dieses Arzneimittels nicht empfohlen.

### Sick-Sinus-Syndrom

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

### Linksventriuläre Dysfunktion und ischämische Herzkrankheit

Auch wenn in Studien mit hämodynamischer Kontrolle keine Beeinträchtigung der Ventrikelfunktion festgestellt wurde, muss bei Patienten mit linksventriulärer Dysfunktion dennoch die Behandlung mit Calciumkanal-Blockern 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 langanhaltend wirksam ist, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten.

In seltenen Fällen können einige Dihydropyridine zu präkordial lokalisierten Schmerzen oder Angina pectoris führen. Sehr selten kann bei Patienten mit vorbestehender Angina pectoris die Frequenz, Dauer oder Schwere dieser Anfälle erhöht werden. Vereinzelt könnten Fälle eines Myokardinfarktes beobachtet werden. (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 Überwachung von Kalium und Kreatinin sind Teil der normalen medizinischen Praxis für diese Patienten.

Nierenversagen wurde im Zusammenhang mit Enalapril berichtet und wurde vor allem bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder zugrundeliegender Nierenerkrankung, einschließlich Nierenarterienstenose, berichtet. Nierenversagen unter Enalapril-Therapie ist in der Regel reversibel, wenn dies zeitnah erkannt und entsprechend behandelt wird.

Bei manchen Hypertonikern ohne erkennbare bereits bestehender Nierenerkrankung steigen Harnstoff und Kreatinin im Blut an, wenn Enalapril gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wurde. Eine Dosisreduktion von Enalapril und / oder das Absetzen des Diuretikums kann erforderlich sein. In dieser Situation erhöht sich die Möglichkeit einer Nierenarterienstenose (siehe Abschnitt 4.4, Renovaskuläre Hypertonie).

### Renovaskuläre Hypertonie

Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder Arterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere sind unter ACE-Hemmer-Therapie besonders gefährdet, einen Blutdruckabfall oder eine Niereninsuffizienz zu entwickeln. Der Verlust der Nierenfunktion kann mit nur leichten Veränderungen im Serum-Kreatinin auftreten. Bei diesen Patienten ist die Therapie unter engmaschiger ärztlicher Überwachung mit niedrigen Dosen, vorsichtiger Titration und Kontrolle der Nierenfunktion einzuleiten.

### Nierentransplantation

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Lercanidipin oder Enalapril bei Patienten mit kürzlich erfolgter Nierentransplantation vor. Daher wird die Behandlung mit EnaCanpin für diese Patienten nicht empfohlen.

### Leberversagen

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

Selten wurde unter ACE-Hemmer-Behandlung ein Syndrom beobachtet, das mit cholestatischem Ikterus 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 wurden 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 jegliches 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. Der Patient ist sorgfältig zu überwachen, um eine vollständige Rückbildung der Symptome vor der Entlassung aus der Klinik sicherzustellen. In Fällen, in denen die Schwellung auf Gesicht und Lippen begrenzt war, ohne Atemnot, können Patienten längere Beobachtung benötigen, da die Behandlung mit Antihistaminika und Kortikosteroiden nicht ausreichend sein kann.

Sehr selten wurde über Todesfälle durch Angioödem mit Larynxödem oder Zungenödem berichtet. Bei Patienten mit Beteiligung der Zunge, Glottis oder Kehlkopf ist eine Atemwegsobstruktion wahrscheinlich, vor allem bei jenen mit Atemwegschirurgie

## EnaCanpin® 10 mg/10 mg Filmtabletten

<p>in der Vergangenheit. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind und eine Atemwegsobstruktion möglich erscheint, ist unverzüglich eine geeignete Therapie einzuleiten (z. B. subkutane Gabe einer Adrenalin-Lösung 1:1.000 (0,3 ml bis 0,5 ml)) und/oder es sind Maßnahmen zur Sicherung der Durchgängigkeit der Atemwege zu treffen.</p>	<p>sulfat und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese Reaktionen können vermieden werden, indem man die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Apherese zeitweise unterbricht.</p>	<p>umsparenden Diuretika oder Kaliumsalzersatzpräparaten kann insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einem deutlichen Anstieg des Serum-Kalium Spiegels führen. Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal tödliche Arrhythmien hervorrufen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Enalapril und einem der oben genannten Substanzen angezeigt ist, sollten sie mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle des Serum-Kalium Spiegels durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.5).</p>
<p>Im Vergleich mit Patienten nicht-schwarzer Hautfarbe wurde bei Patienten schwarzer Hautfarbe eine höhere Inzidenz von Angioödemem unter ACE-Hemmern berichtet.</p>	<p><u>Hypoglykämie</u></p> <p>Bei diabetischen Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, sollten im ersten Monat einer ACE-Hemmer-Therapie engmaschige Blutzuckerkontrollen erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).</p>	<p><u>Lithium</u></p> <p>Die Kombination von Lithium und Enalapril wird im Allgemeinen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).</p>
<p>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).</p>	<p><u>Husten</u></p> <p>Im Zusammenhang mit der Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Typischerweise besteht kein Auswurf, der Husten ist hartnäckig und klingt nach Absetzen der Therapie ab. Ein durch ACE-Hemmer induzierter Husten sollte auch bei der Differentialdiagnose von Husten in Betracht gezogen werden.</p>	<p><u>Induktoren von CYP3A4</u></p> <p>Induktoren von CYP3A4, wie Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin, Carbamazepin) und Rifampicin können die Lercanidipin-Serumspiegel herabsetzen, so dass die Wirksamkeit von Lercanidipin geringer als erwartet ausfallen könnte (siehe Abschnitt 4.5).</p>
<p>Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis EnaCanpin begonnen werden. Eine Behandlung mit EnaCanpin darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).</p>	<p><u>Operation/Anästhesie</u></p> <p>Bei Patienten, die sich einer größeren Operation unterziehen oder eine Anästhesie mit Substanzen, die den Blutdruck senken, erhalten, hemmt Enalapril die Bildung von Angiotensin II, das als Reaktion auf die kompensatorische Reninsekretion entstehen würde. Sollte es aufgrund dieses Mechanismus zu einer Hypotonie kommen, kann sie durch Volumensubstitution korrigiert werden.</p>	<p><u>Ethnische Unterschiede</u></p> <p>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.</p>
<p>Eine gleichzeitige Therapie mit ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge, mit oder ohne Beeinträchtigung der Atemwege) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.</p>	<p><u>Hyperkaliämie</u></p> <p>ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Risikofaktoren für eine Hyperkaliämie sind Niereninsuffizienz, Verschlechterung der Nierenfunktion, Alter (&gt; 70 Jahre), Diabetes mellitus, interkurrente Ereignisse, insbesondere Dehydrierung, akute kardiale Dekompensation, metabolische Azidose und die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, (z. B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumergänzungsmitteln oder Kaliumsalzersatzpräparaten; oder bei Patienten, welche andere Arzneimittel einnehmen, die mit einer Erhöhung des Serum-Kalium Spiegels verbunden sind, (z. B. Heparin, Trimethoprim oder Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker. Die Verwendung von Kaliumergänzungsmitteln, kali-</p>	<p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>EnaCanpin wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.</p> <p>Eine Behandlung mit ACE-Hemmern wie Enalapril sollte nicht während einer Schwangerschaft eingeleitet werden. Sofern eine kontinuierliche ACE-Hemmer-Therapie erforderlich ist, sollten Patienten, die eine Schwangerschaft planen, zu einer alternativen blutdrucksenkenden Behandlung mit bewährtem Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft wechseln. Eine Behandlung mit ACE-Hemmern ist sofort nach Diagnose einer Schwangerschaft zu stoppen und eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).</p> <p>Der Gebrauch von Lercanidipin während der Schwangerschaft oder bei Frauen, die</p>
<p><u>Anaphylaktische Reaktionen während einer Desensibilisierung mit Insektengiften</u></p> <p>Selten kam es während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers zu lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen. Diese Reaktionen können vermieden werden, indem man die ACE-Hemmer-Therapie vor jeder Desensibilisierung zeitweise unterbricht.</p>	<p><u>Anaphylaktische Reaktionen während der LDL-Apherese</u></p> <p>Selten kam es während einer Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Apherese mit Dextran-</p>	

## EnaCanpin® 10 mg/10 mg Filmtabletten

eine Schwangerschaft planen, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.6).

### Stillzeit

Während der Stillzeit wird der Gebrauch von EnaCanpin 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

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

### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die antihypertensive Wirkung von EnaCanpin könnte durch andere blutdrucksenkende Arzneimittel wie Diuretika, Beta-Blocker, Alpha-Blocker und andere Wirkstoffe verstärkt werden.

Zudem wurden die folgenden Wechselwirkungen mit dem einen oder anderen Bestandteil des Kombinationspräparats beobachtet.

#### ***Enalaprilmaleat***

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

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

#### Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

ACE-Hemmer mildern den Kaliumverlust durch Diuretika. Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Enalapril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Epleneron, Triamteren oder Amilorid), Kaliumpräparate oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn EnaCanpin zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von EnaCanpin mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. 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).

#### Lithium

Unter der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern und Lithium wurden 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)

#### 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).

#### 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, einen 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 kann die blutdrucksenkende Wirkung von Enalapril steigern. Die gleichzeitige Anwendung mit Nitroglyzerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatoren kann den Blutdruck weiter senken.

#### Nicht-steroidale Antiphlogistika (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 (inklusive COX-2-Inhibitoren) und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder ACE-Hemmer wirken bezüglich des Anstiegs von Serum-Kalium additiv und können so zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese ist gewöhnlich reversibel. Selten kann es auch zu akutem Nierenversagen kommen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z. B. bei älteren Patienten oder Patienten mit Volumenmangel, einschließlich Patienten unter Diuretika). Deshalb sollte diese Kombination bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Patienten sollten ausreichend Flüssigkeit trinken und es sollte eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Begleittherapie und danach in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.

#### Alkohol

Alkohol erhöht den blutdrucksenkenden Effekt der ACE-Hemmer.

#### Trizyklische Antidepressiva /Neuroleptika /Anästhetika /Narkotika

Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Narkosemittel, trizyklischer Antidepressiva und Neuroleptika mit ACE-Hemmern kann

## EnaCanpin® 10 mg/10 mg Filmtabletten

<p>zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><u>Sympathomimetika</u></p> <p>Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern abschwächen.</p> <p><u>Acetylsalicylsäure, Thrombolytika, beta-Blocker</u></p> <p>Enalapril kann problemlos gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure (in zur kardiovaskulären Prophylaxe geeigneten Dosierungen), Thrombolytika und beta-Blockern angewendet werden.</p> <p><u>Sacubitril/Valsartan</u></p> <p>Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).</p> <p><u>mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus)</u></p> <p>Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko für Angioödeme führen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><u>Vildagliptin</u></p> <p>Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko für Angioödeme führen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><u>Racecadotril</u></p> <p>ACE-Hemmer (z. B. Perindopril) verursachen bekanntermaßen Angioödeme. Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril (ein Arzneimittel, das bei akuter Diarrhö angewendet wird) kann zu einem erhöhten Risiko für Angioödeme führen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><u>Ciclosporin</u></p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.</p> <p><u>Heparin</u></p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.</p>	<p><u>Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)</u></p> <p>Bei Patienten, die gleichzeitig Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) anwenden, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><u>Gold</u></p> <p>Nitritoide Reaktionen (die Symptome beinhalten Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden selten bei Patienten beobachtet, die mit Goldinjektionen (Natrium-Aurothiomalat) und begleitender ACE-Hemmertherapie (inkl. Enalapril) behandelt wurden.</p> <p><b>Lercanidipin</b></p> <p><u>Inhibitoren von CYP3A4</u></p> <p>Lercanidipin wird durch das Enzym CYP3A4 metabolisiert, so dass gleichzeitig verabreichte Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 mit dem Metabolismus und der Ausscheidung von Lercanidipin interagieren können.</p> <p>Die Kombination von Lercanidipin und starken Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Erythromycin, Troleandomycin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Eine Interaktionsstudie mit Ketoconazol, einem starken Inhibitor von CYP3A4, zeigte einen deutlichen Anstieg der Lercanidipin-Serumspiegel (eine 15-fache Zunahme der Fläche unter der Wirkstoffkonzentrations-Zeitkurve, AUC, und einen 8-fachen Anstieg der C<sub>max</sub> für das Eutomer S-Lercanidipin).</p> <p><u>Cyclosporin</u></p> <p>Cyclosporin und Lercanidipin dürfen nicht gemeinsam angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Nach der gleichzeitigen Anwendung von Lercanidipin und Cyclosporin wurden erhöhte Plasmakonzentrationen beider Arzneimittel festgestellt. Eine Studie an gesunden jungen Freiwilligen zeigte, dass es bei der Anwendung von Cyclosporin 3 Stunden nach der Einnahme von Lercanidipin zu keinen Veränderungen der Lercanidipin-Plasmaspiegel kam, während jedoch die AUC von Cyclosporin um 27 % zunahm. Die Koadministration von Lercanidipin mit Cyclosporin verursachte eine 3-fache Steigerung der Lercanidipin-Serumkonzentrationen und eine 21%ige Zunahme der AUC für Cyclosporin.</p>	<p><u>Grapefruitsaft</u></p> <p>Lercanidipin sollte nicht zusammen mit Grapefruitsaft angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Wie bei anderen Dihydropyridinen kann bei Lercanidipin der Genuss von Grapefruitsaft den Metabolismus von Lercanidipin hemmen, was in Folge zu einem Anstieg seiner systemischen Verfügbarkeit und einer gesteigerten hypotensiven Wirkung führt.</p> <p><u>Alkohol</u></p> <p>Alkohol sollte gemieden werden, da er die Wirkung vasodilatatorischer Antihypertonika verstärken kann (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p><u>Substrate von CYP3A4:</u></p> <p>Vorsicht ist geboten bei gleichzeitigem Verschreiben von Lercanidipin mit anderen Substraten von CYP3A4, wie Terfenadin, Astemizol, Antiarrhythmika der Klasse III, wie z. B. Amiodaron, Chinidin.</p> <p><u>Induktoren von CYP3A4</u></p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Lercanidipin mit CYP3A4-Induktoren wie Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin, Carbamazepin) und Rifampicin sollte mit Vorsicht angegangen werden, da die antihypertensive Wirkung von Lercanidipin herabgesetzt werden kann. Der Blutdruck muss dann häufiger als üblich überwacht werden.</p> <p><u>Digoxin</u></p> <p>Die gleichzeitige Gabe von 20 mg Lercanidipin ergab bei chronisch mit beta-Methyl Digoxin behandelten Patienten keinen Nachweis für eine pharmakokinetische Wechselwirkung. Mit Digoxin behandelte gesunde Freiwillige zeigten nach der Anwendung von 20 mg Lercanidipin einen mittleren Anstieg der Digoxin C<sub>max</sub> von 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.</p> <p><u>Midazolam</u></p> <p>Bei der gleichzeitigen Gabe von oralem Midazolam, 20 mg, und Lercanidipin war bei älteren Freiwilligen die Lercanidipin-Resorption verstärkt (um circa 40 %) und die Resorptionsgeschwindigkeit verzögert (t<sub>max</sub> war von 1,75 auf 3 Stunden hinausgezögert). Es traten keine Änderungen der Midazolam-Konzentrationen auf.</p>
--	--	--

## EnaCanpin® 10 mg/10 mg Filmtabletten

### Metoprolol

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lercanidipin mit Metoprolol, einem vorwiegend hepatisch eliminierten beta-Blocker, kam es zu keiner Veränderung der Bioverfügbarkeit von Metoprolol, während die Bioverfügbarkeit von Lercanidipin um 50 % herabgesetzt wurde. Dieser Effekt könnte durch die von beta-Blockern hervorgerufene Verringerung der hepatischen Durchblutung bedingt sein und könnte folglich auch bei anderen Präparaten dieser Substanzklasse auftreten. Trotzdem kann Lercanidipin sicher zusammen mit Blockern beta-adrenerger Rezeptoren angewendet werden.

### Cimetidin

Gleichzeitige Anwendung von Cimetidin bei einer Tagesdosis von 800 mg verursacht keine signifikanten Veränderungen der Lercanidipin-Serumspiegel. Bei höheren Dosen ist jedoch Vorsicht geboten, da es zu einer gesteigerten Bioverfügbarkeit und dadurch zu einer verstärkten hypotensiven Wirkung von Lercanidipin kommen kann.

### Fluoxetin

Eine Interaktions-Studie mit Fluoxetin (einem Hemmer von CYP2D6 und CYP3A4) bei gesunden Freiwilligen im Alter von 65 ± 7 Jahren (mittlere Standardabweichung) zeigte keine klinisch relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Lercanidipin.

### Simvastatin

Wurde eine Lercanidipin-Dosis von 20 mg wiederholt zusammen mit 40 mg Simvastatin angewendet, kam es zu keiner signifikanten Veränderung der AUC von Lercanidipin. 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. Eine Wechselwirkung wird nicht erwartet, wenn Lercanidipin am Morgen und Simvastatin am Abend angewendet wird, wie dies für einen solchen Wirkstoff indiziert ist.

### Warfarin

Die gleichzeitige Verabreichung von 20 mg Lercanidipin an nüchterne gesunde Freiwillige führte zu keiner Veränderung der Pharmakokinetik von Warfarin.

### **Kinder und Jugendliche**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

#### *Enalapril*

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

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

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Mütterliche Oligohydramnie, die vermutlich eine verminderte fetale Nierenfunktion darstellt, ist aufgetreten und könnte zu Kontrakturen der Gliedmaßen, kraniofazialen Deformationen oder Lungenhypoplasie führen.

Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.4).“

#### *Lercanidipin*

Tierstudien ergaben keinen Nachweis auf eine teratogene Wirkung von Lercanidipin, andere Dihydropyridin-Verbindungen hingegen zeigten teratogene Wirkungen.

Es liegen keine klinischen Daten über die Exposition während der Schwangerschaft vor, daher wird der Gebrauch von Lercanidipin im gebärfähigen Alter und während der Schwangerschaft nicht empfohlen, wenn nicht eine wirksame Kontrazeption angewandt wird.

#### *Enalapril und Lercanidipin*

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Enalaprilmaleat/Lercanidipin bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

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

#### Stillzeit

#### *Enalapril*

Begrenzte Daten zur Pharmakokinetik zeigen sehr geringe Konzentrationen in der Muttermilch (siehe Abschnitt 5.2). Obgleich diese Konzentrationen klinisch nicht relevant zu sein scheinen, wird die Einnahme von EnaCanpin während des Stillens von Frühgeborenen und in den ersten Wochen nach der Geburt nicht empfohlen aufgrund des hypothetischen Risikos kardiovaskulärer und renaler Wirkungen und weil keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen. Das Stillen eines bereits etwas älteren Kindes kann unter der Einnahme von EnaCanpin in Betracht gezogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter notwendig ist und das Kind auf Nebenwirkungen überwacht wird.

#### *Lercanidipin*

Es ist nicht bekannt, ob Lercanidipin in die Muttermilch übergeht.

#### *Enalapril und Lercanidipin*

Daher wird die Anwendung von EnaCanpin während der Stillzeit nicht empfohlen.

#### 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 erfolg-

## EnaCanpin® 10 mg/10 mg Filmtabletten

los 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

EnaCanpin 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 Lercanidipin wurde in fünf doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien und zwei offenen Langzeit-Verlängerungsphasen beurteilt. Insgesamt erhielten 1.141 Patienten Enalapril und Lercanidipin. 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 Lercanidipin 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 Enalapril und Lercanidipin 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).

Häufigkeit Systemorganklasse	Häufig ( $\geq 1/100$ , $<1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ , $<1/100$ )	Selten ( $\geq 1/10.000$ , $<1/1.000$ )
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie	Erniedrigte Hämoglobulinwerte
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperkaliämie	
Psychiatrische Erkrankungen		Angst	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen	Posturaler Schwindel	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	Tinnitus
Herzerkrankungen		Palpitationen Tachykardie	
Gefäßerkrankungen		Hitzegefühl, Hypotonie	Kreislaufkollaps
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten		Halstrockenheit, oropharyngeale Schmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmerzen, Obstipation, Übelkeit	Dyspepsie, Lippenödem, Erkrankung der Zunge, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Gingivitis
Leber- und Gallenerkrankungen		ALT erhöht, AST erhöht	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erythem	Angioödem, Gesichtsschwellung, Dermatitis, Hautausschlag, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Pollakisurie	Nykturie, Polyurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektionsstörung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung, Asthenie, Hitzegefühl, peripheres Ödem	

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

Zusätzliche Informationen zu den einzelnen Inhaltsstoffen

Enalapril-Monotherapie

Zu den für Enalapril berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen gehören:

*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:*

## EnaCanpin® 10 mg/10 mg Filmtabletten

Gelegentlich:	Anämie (einschließlich aplastischer und hämolytischer Formen)	<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</i>	leärer Antikörper positiv (ANA), erhöhte Erythrozytensedimentation (BSG), Eosinophilie und Leukozytose. Ausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktionen oder andere dermatologische Manifestationen können auftreten.
Selten:	Neutropenie, Abfall des Hämoglobinwertes, Abfall des Hämatokritwertes, Thrombozytopenie, Agranulozytose, Knochenmarksversagen, Panzytopenie, Lymphadenopathie, Autoimmunerkrankungen.	Sehr häufig: Husten Häufig: Dyspnoe Gelegentlich: Rhinorrhoe, Hals-schmerzen und Heiserkeit, Bronchospasmus/Asthma	<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</i> Gelegentlich: Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Nierenversagen, Proteinurie Selten: Oligurie
<i>Endokrine Erkrankungen:</i>		Selten: Lungeninfiltrate, Rhinitis, Alveolitis, allergische/eosinophile Pneumonie	<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>
Nicht bekannt:	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)	<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	Gelegentlich: Erektionsstörungen Selten: Gynäkomastie
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i>		Sehr häufig: Übelkeit Häufig: Diarrhoe, Abdominalschmerz, Geschmacksstörung	<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i>
Gelegentlich:	Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich: Ileus, Pankreatitis, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Anorexie, Magenreizung, Mundtrockenheit, peptisches Ulkus.	Sehr häufig: Asthenie Häufig: Ermüdung Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Hitzegefühl, Tinnitus, Unwohlsein, Fieber
<i>Psychiatrische Erkrankungen:</i>		Selten: Stomatitis, Stomatitis aphtosa, Glossitis	<i>Untersuchungen:</i>
Häufig:	Depressionen	Sehr selten: intestinales Angioödem	Häufig: Hyperkaliämie, Kreatinin im Serum erhöht
Gelegentlich:	Verwirrtheit, Somnolenz, Schlaflosigkeit, Nervosität, Vertigo	<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>	Gelegentlich: Blutharnstoff erhöht, Hyponatriämie
Selten:	abnorme Träume, Schlafstörungen	Selten: Lebersversagen, Hepatitis – entweder hepatocelluläre oder cholestathe Hepatitis einschließlich Lebernekrose, Cholestase (einschließlich Ikterus)	Selten: Erhöhte Leberenzyme, Bilirubin im Serum erhöht.
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>		<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>	<i>Lercanidipin-Monotherapie</i>
Sehr häufig:	Schwindel	Häufig: Ausschlag, Überempfindlichkeit/angioneurotisches Ödem: Über angioneurotische Ödeme mit Beteiligung von Gesicht, Extremitäten, Lippen, Zunge, Glottis und/oder Kehlkopf wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).	Die aus kontrollierten klinischen Studien am häufigsten mitgeteilten unerwünschten Arzneimittelwirkungen bestanden in Kopfschmerz, Schwindelgefühl, periphere Ödeme, Tachykardie, Palpitationen, Hautröte (Flush) und traten jeweils bei weniger als 1 % der Patienten auf.
Häufig:	Kopfschmerzen	Gelegentlich: Hyperhidrosis, Pruritus, Urtikaria, Alopezie.	<i>Erkrankungen des Immunsystems:</i>
Gelegentlich:	Parästhesie	Selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Dermatitis exfoliativa, toxische epidermale Nekrolyse, Pemphigus, Erythrodermia	Sehr selten: Überempfindlichkeit
<i>Augenerkrankungen:</i>		Ein Symptomenkomplex wurde berichtet, der mit einigen oder allen der folgenden Symptome einhergehen kann: Fieber, Serositis, Vaskulitis, Myalgie/Myositis, Arthralgie/Arthritis, antinuk-	<i>Psychiatrische Erkrankungen:</i>
Sehr häufig:	verschwommenes Sehen		Selten: Somnolenz
<i>Herzkrankungen:</i>			<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>
Häufig:	Arrhythmie, Angina pectoris, Tachykardie, Schmerzen im Brustbereich		Gelegentlich: Kopfschmerz, Schwindelgefühl
Gelegentlich:	Palpitationen, Myokardinfarkt, möglicherweise als Folge übermäßiger Hypotonie bei Hochrisiko-Patienten (siehe Abschnitt 4.4)		<i>Herzkrankungen:</i>
<i>Gefäßerkrankungen:</i>			Gelegentlich: Tachykardie, Palpitationen Selten: Angina pectoris
Häufig:	Hypotonie (einschließlich orthostatischer Hypotonie), Synkope, oder Schlaganfall*, möglicherweise als Folge übermäßiger Hypotonie bei Hochrisiko-Patienten (siehe Abschnitt 4.4)		<i>Gefäßerkrankungen:</i>
Gelegentlich:	Flushing, orthostatische Hypotonie)		Gelegentlich: Hautröte (Flush) Sehr selten: Synkope
Selten:	Raynaud-Syndrom		<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>

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

## EnaCanpin® 10 mg/10 mg Filmtabletten

<p>Selten: Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhoe, Abdominalschmerz, Erbrechen</p>	<p>gleichzeitige Verabreichung hoher Dosen anderer Arzneimittel (z. B. Betablocker) verursacht sein.</p>	<p>ben, 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 Serumspiegel Aufschluss über die Dauer der Risikophase geben. Eine Dialyse könnte unwirksam sein.</p>
<p><i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i> Selten: Ausschlag</p>	<p><u>Symptome einer Überdosierung mit Enalapril bzw. Lercanidipin:</u></p>	<p>5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN</p>
<p><i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:</i> Selten: Myalgie</p>	<p>Als auffälligste Merkmale einer Überdosierung mit Enalapril wurden bisher schwere Hypotonie (Eintritt etwa 6 Stunden nach Tabletteneinnahme) mit gleichzeitiger Blockade des Renin-Angiotensin-Systems und Stupor berichtet.</p>	<p><b>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</b> Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker: Enalapril und Lercanidipin. ATC-Code: C09BB02</p>
<p><i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</i> Selten: Polyurie</p>	<p>Als weitere Symptome im Zusammenhang mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern können Kreislaufversagen, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindel, Angstgefühl und Husten auftreten. Nach Einnahme von 300 mg bzw. 440 mg Enalapril wurden 100- bzw. 200-fach höhere Serumkonzentrationen von Enalaprilat als unter therapeutischen Dosen festgestellt.</p>	<p>EnaCanpin ist eine fixe Kombination aus einem ACE-Hemmer (Enalapril) und einem Calciumkanal-Blocker (Lercanidipin). Dies sind zwei antihypertensive Substanzen mit komplementärem Wirkmechanismus zur Blutdruckkontrolle bei Patienten mit essentieller Hypertonie.</p>
<p><i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i> Gelegentlich: peripheres Ödem Selten: Asthenie; Ermüdung</p>	<p>Bei einer Lercanidipin-Überdosierung sind, wie auch bei anderen Dihydropyridinen, die zu erwartenden Symptome exzessive periphere Vasodilatation mit ausgeprägter Hypotonie und Reflertachykardie.</p>	<p><b>Enalapril</b> Enalaprilmaleat ist das Maleatsalz von Enalapril, einem Abkömmling von zwei Aminosäuren – L-Alanin und L-Prolin. Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) ist eine Peptidyl-Dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vaso-konstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II katalysiert. Nach der Resorption wird Enalapril zu Enalaprilat hydrolysiert, welches ACE hemmt. Die ACE-Hemmung bewirkt eine Abnahme von Angiotensin II im Plasma. Dies führt zu einer erhöhten Plasmapreninaktivität (infolge des Wegfalls der negativen Rückkopplung auf die Reninsekretion) und einer Abnahme der Aldosteronsekretion.</p>
<p>Anhand von Spontanberichten wurden seit der Einführung auf dem Markt sehr selten die folgenden Nebenwirkungen mitgeteilt (&lt;1/10.000): Zahnfleischhypertrophie, reversible Serumspiegelerhöhung hepatischer Transaminasen, Hypotonie, häufiges Harnlassen und Brustkorbschmerz.</p>	<p><u>Behandlung von Fällen einer Überdosierung mit Enalapril bzw. Lercanidipin allein:</u></p>	<p>ACE ist mit Kininase II identisch. Daher ist es möglich, dass Enalapril auch den Abbau des Bradykinin, eines stark vasodepressori-schen Peptids, hemmt. Welche Rolle dieser Mechanismus für die therapeutischen Wirkungen von Enalapril spielt, ist noch unklar.</p>
<p>In seltenen Fällen können einige Dihydropyridine zu präkordial lokalisierten Schmerzen oder Angina pectoris führen. Äußerst selten kann bei Patienten mit vorbestehender Angina pectoris die Frequenz, Dauer oder Schwere dieser Anfälle erhöht werden. Es können vereinzelt Fälle eines Myokardinfarkts auftreten.</p>	<p>Zur Behandlung einer Überdosierung mit Enalapril wird die intravenöse Infusion von Kochsalzlösung empfohlen. Im Falle eines Blutdruckabfalls soll der Patient in Schock-lagerung gebracht werden. Falls verfügbar, kann auch eine Therapie mit einer Angio-tensin II-Infusion und/oder einer intravenö-sen Katecholamininfusion in Erwägung ge-zogen werden. Wurden die Filmtabletten erst kurz zuvor eingenommen, sollten Maßnahmen zur Elimination von Enalap-rilmaleat getroffen werden (z. B. Erbre-chen, Magenspülung, Anwendung von Ad-sorbentien oder Natriumsulfat). Enalaprilat kann durch Hämodialyse aus dem Kreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei therapierefraktärer Bradykardie ist ein Schrittmacher indiziert. Die Vitalparameter, Elektrolyt- und Kreatinin-Konzentrationen im Serum sind ständig zu überwachen.</p>	<p>Der blutdrucksenkende Mechanismus von Enalapril wird zwar in erster Linie auf die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zurückgeführt; den-noch wirkt Enalapril sogar bei Patienten mit niedrigem Reninspiegel antihyperten-siv.</p>
<p>Lercanidipin scheint keinerlei Einfluss auf die Blutzuckerspiegel oder Serumlipidspie-gel auszuüben.</p>	<p>Bei einer Überdosierung mit Lercanidipin kann im Fall einer schweren Hypotonie, Bradykardie und Bewusstlosigkeit kardi-ovaskuläre Unterstützung nützlich sein, wobei der Bradykardie mit intravenösem Atropin begegnet wird.</p>	<p>Die Anwendung von Enalapril bei hyperten-ten Patienten führt zu einer Blutdrucksenkung im Liegen und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz signifikant ansteigt.</p>
<p><b>Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen</b> 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: <a href="http://www.bfarm.de">http://www.bfarm.de</a> anzuzeigen.</p>	<p>Angesichts der langfristigen pharmakologischen Wirkung von Lercanidipin muss der kardiovaskuläre Status von Patienten, die eine Überdosierung zu sich genommen ha-</p>	<p>Eine symptomatische orthostatische Hypo-tonie tritt selten auf. Bei manchen Patienten</p>
<p><b>4.9 Überdosierung</b> 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</p>	<p>Angesichts der langfristigen pharmakologischen Wirkung von Lercanidipin muss der kardiovaskuläre Status von Patienten, die eine Überdosierung zu sich genommen ha-</p>	<p>Eine symptomatische orthostatische Hypo-tonie tritt selten auf. Bei manchen Patienten</p>

## EnaCanpin® 10 mg/10 mg Filmtabletten

kann es einige Wochen dauern, bis die Behandlung zu einer optimalen Blutdruckeinstellung führt. Ein abruptes Absetzen von Enalapril ging nicht mit einem übermäßigen Blutdruckanstieg einher.

Eine wirksame Hemmung der ACE-Aktivität tritt normalerweise 2-4 Stunden nach Einnahme einer Einzeldosis von Enalapril ein. Das Einsetzen der antihypertensiven Wirkung wurde meist nach 1 Stunde, die maximale Blutdrucksenkung 4-6 Stunden nach Einnahme beobachtet. Die Wirkdauer ist dosisabhängig. Unter den empfohlenen Dosierungen zeigte es sich jedoch, dass die antihypertensive und hämodynamische Wirkung mindestens 24 Stunden lang anhält.

Bei Patienten mit essentieller Hypertonie zeigten hämodynamische Studien, dass die Blutdrucksenkung mit einer Abnahme des peripheren arteriellen Widerstandes und einer Zunahme des Herzminutenvolumens einherging, die Herzfrequenz aber wenig oder nicht verändert war. Nach Einnahme von Enalapril nahm die Nierendurchblutung zu, die glomeruläre Filtrationsrate blieb unverändert. Es gab keine Anzeichen einer Salz- oder Flüssigkeitsretention. Bei Patienten, die vor Behandlung mit Enalapril eine niedrige glomeruläre Filtrationsrate hatten, stieg diese jedoch an.

In klinischen Kurzzeitstudien bei Patienten mit Nierenerkrankung mit und ohne Diabetes wurde nach Einnahme von Enalapril eine Abnahme der Albuminurie sowie der Urinausscheidung von IgG und Gesamtprotein beobachtet.

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

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt. Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer

Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar. Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

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

### Lercanidipin

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

Da die durch Lercanidipin hervorgerufene Vasodilatation graduell einsetzt, wurde bei Hypertoniepatienten nur selten eine akute Hypotonie mit Reflextachykardie beobachtet.

Wie bei anderen asymmetrischen 1,4-Dihydropyridinen ist die antihypertensive Aktivität von Lercanidipin hauptsächlich durch sein (S)-Enantiomer bedingt.

### Enalapril/Lercanidipin

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

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 sDBD normalisierte sich danach bei 1/3 dieser Fälle.

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 sDBD (48% versus 37%,  $p = 0,055$ ) und des sSBD (33% versus 28%,  $p = 0,325$ ) verglichen mit den Patienten unter Monotherapie.

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 20 größere Reduktion der Praxis- und der Heim-Messwerte für den sDBD und den sSBD ( $p < 0,001$ ). Klinisch relevante Unterschiede in der Veränderung des Ausgangs-

## EnaCanpin® 10 mg/10 mg Filmtabletten

talwerts 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 Kombinations-therapie 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 maximalen Plasmakonzentrationen innerhalb einer Stunde erreicht werden. Nach oraler Einnahme von Enalapril in Tablettenform beträgt die Resorption ungefähr 60 %, basierend auf der Wiederfindungsrate im Urin. Die Resorptionsrate nach oraler Einnahme von Enalapril wird nicht durch das Vorhandensein von Nahrung im Magen-Darmtrakt beeinflusst.

##### Verteilung

Nach der Resorption wird oral aufgenommenes Enalapril rasch weitgehend zu Enalaprilat hydrolysiert, einem potenten Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer. Die Spitzenplasmakonzentrationen von Enalaprilat zeigen sich 3-4 Stunden nach oraler Gabe einer Enalapriltablette. Die effektive Akkumulationshalbwertszeit von Enalaprilat nach oralen Mehrfachgaben beträgt 11 Stunden. In Patienten mit normaler Nierenfunktion wurde 4 Tage nach Therapiebeginn ein steady state der Serumkonzentration von Enalapril erreicht.

Im Bereich der therapeutisch relevanten Konzentrationen liegt die Plasmaprotein-

bindung von Enalaprilat beim Menschen nicht über 60 %.

##### Biotransformation

Außer der Konversion zu Enalaprilat liegen keine weiteren Hinweise für einen signifikanten Metabolismus von Enalapril vor.

##### Elimination

Die Ausscheidung von Enalaprilat erfolgt überwiegend renal. Die Hauptbestandteile im Urin sind Enalaprilat, das ca. 40 % der Dosis ausmacht, und unverändertes Enalapril (ca. 20 %).

##### Nierenfunktionseinschränkung

Die Enalapril- und Enalaprilatexposition sind bei Patienten mit Niereninsuffizienz erhöht. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 40-60 ml/min) war die Steady-State-AUC von Enalaprilat nach der Anwendung von 5 mg/Tag ca. doppelt so groß wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $\leq$ 30 ml/min), war die AUC ca. achtmal größer. Die effektive Halbwertszeit von Enalaprilat nach Mehrfachdosen 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 einer oralen Einzelgabe von 20 mg bei fünf postpartalen Frauen betrug die durchschnittliche Spitzenkonzentration von Enalapril in der Milch 4 bis 6 Stunden nach der Einnahme 1,7  $\mu$ g/l (Varianzbereich 0,54 bis 5,9  $\mu$ g/l). Der durchschnittliche Spitzenspiegel von Enalaprilat lag bei 1,7  $\mu$ g/l (Varianzbereich 1,2 bis 2,3  $\mu$ g/l). Konzentrationsspitzen traten zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb von 24 Stunden auf. Bei Anwendung der Daten zu den Spitzenkonzentrationen in der Milch würde die geschätzte maximale Aufnahme eines ausschließlich mit Muttermilch ernährten Kindes etwa 0,16 % der mütterlichen gewichtsangepassten Dosis betragen. Eine Frau, die Enalapril 10 mg täglich über 11 Monate eingenommen hatte, zeigte Spitzenkonzentrationen von Enalapril in der Milch von 2  $\mu$ g/l 4 Stunden nach der Einnahme und Spitzenkonzentrationen von Enalaprilat von 0,75  $\mu$ g/l etwa 9 Stunden nach der Einnahme. Die über 24 Stunden in der Milch gemessene Gesamtmenge von Enalapril belief sich auf 1,44  $\mu$ g/l und 0,63  $\mu$ g/l für Enalaprilat. Die Konzentrationen von Enalaprilat in der Milch waren 4 Stunden nach Gabe

einer Einzeldosis von Enalapril von 5 mg bei einer Mutter und nach der Gabe einer Einzeldosis von Enalapril von 10 mg bei zwei Müttern nicht nachweisbar (< 0,2  $\mu$ g/l). Die Enalaprilkonzentrationen wurden nicht bestimmt.

#### Pharmakokinetik von Lercanidipin

##### Resorption

Nach oraler Anwendung wird Lercanidipin vollständig resorbiert. Die Spitzenplasmakonzentration wird nach circa 1,5-3 Stunden erreicht.

Die beiden Enantiomere von Lercanidipin zeigen ein ähnliches Plasmaspiegelprofil: Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ist die gleiche und die die maximale Plasmakonzentration und die AUC liegen für das (S)-Enantiomer durchschnittlich um das 1,2-fache höher. Die Eliminationshalbwertszeiten der beiden Enantiomere sind im Wesentlichen gleich. Eine gegenseitige Umwandlung der Enantiomere „in vivo“ wird nicht beobachtet.

Aufgrund des hohen First-Pass-Metabolismus liegt die absolute Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Lercanidipin bei nicht nüchternen Patienten bei etwa 10 %. Allerdings ist die Bioverfügbarkeit bei Einnahme unter Nahrungskarenz bei gesunden Freiwilligen um 1/3 reduziert.

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

##### Verteilung

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

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

##### Biotransformation

Lercanidipin wird stark durch CYP3A4 verstoffwechselt; Muttersubstanz wird weder im Urin noch in den Fäzes gefunden. Lercanidipin wird vordringlich in inaktive Metaboliten umgewandelt und circa 50 % der Dosis werden mit dem Harn ausgeschieden.

*In vitro*-Untersuchungen mit humanen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Lercanidipin bei Konzentrationen, die 160-fach beziehungsweise 40-fach höher als jene la-

## EnaCanpin® 10 mg/10 mg Filmtabletten

gen, die als Serumspitzenwert nach Verabreichung der 20 mg-Dosis erreicht werden, eine geringe Hemmung der beiden Enzyme CYP3A4 beziehungsweise CYP2D6 aufweist.

Zudem haben am Menschen durchgeführte Wechselwirkungsstudien ergeben, dass Lercanidipin die Serumkonzentrationen von Midazolam, einem typischen Substrat von CYP3A4, oder von Metoprolol, einem typischen Substrat von CYP2D6, nicht verändert. Folglich wird nicht erwartet, dass Lercanidipin bei therapeutischen Dosen die Biotransformation von Arzneimitteln inhibiert, die durch CYP3A4 und CYP2D6 verstoffwechselt werden.

### Elimination

Die Elimination erfolgt im Wesentlichen durch Biotransformation.

Es wurde eine mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von 8-10 Stunden berechnet und die therapeutische Aktivität hält aufgrund der ausgeprägten Lipid-Membranbindung 24 Stunden an. Nach wiederholter Anwendung wurde keine Akkumulation festgestellt.

### Lineare/nicht-lineare Kinetik

Die orale Verabreichung von Lercanidipin führt zu Serumkonzentrationen, die der Dosis nicht direkt proportional sind (nicht-lineare Kinetik). Nach Gabe von 10, 20 oder 40 mg zeigten die Spitzenserumkonzentrationen das Verhältnis 1:3:8 und die Flächen unter den Plasmakonzentrations-Zeitkurven das Verhältnis 1:4:18, was eine progressive Sättigung des First-Pass-Metabolismus nahelegt. Dem entsprechend nimmt die Verfügbarkeit mit steigender Dosis zu.

### Besondere Patientengruppen

Es wurde gezeigt, dass das pharmakokinetische Verhalten von Lercanidipin bei älteren Patienten und bei Patienten mit geringer bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung oder geringer bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung ähnlich desjenigen ist, das in der allgemeinen Patientenpopulation beobachtet wird. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder dialysepflichtige Patienten zeigten höhere Konzentration des Arzneimittels (circa 70 %). Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung wird die systemische Bioverfügbarkeit von Lercanidipin wahrscheinlich erhöht sein, da das Arzneimittel normalerweise weitgehend in der Leber verstoffwechselt wird.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Enalapril-Lercanidipin Kombination

Die potentielle Toxizität der fixen Kombination aus Enalapril und Lercanidipin wurde in Ratten untersucht, nach oraler Verabreichung und bis zu drei Monate sowie in zwei Gentoxizitätstests. Die Kombination veränderte nicht das toxikologische Profil der beiden Einzelkomponenten.

Die folgenden Daten liegen für die beiden einzelnen Komponenten, Enalapril und Lercanidipin, vor.

### Enalapril

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die nicht klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Reproduktionstoxische Studien legen nahe, dass Enalapril keinen Einfluss auf Fertilität und Reproduktionsrate von Ratten hat und auch nicht teratogen ist. In einer Studie wurden weibliche Ratten vor der Paarung und während der Trächtigkeit behandelt und zeigten im Verlauf der Laktation eine höhere Jungtiersterblichkeit. Es konnte gezeigt werden, dass Enalapril die Plazenta passieren kann und in die Muttermilch abgegeben wird. Es wurde nachgewiesen, dass ACE-Hemmer (als Klasse) nachteilige Effekte auf die späte fetale Entwicklung induzieren können, die sich als angeborene Fehler (besonders den Schädel betreffend) oder als erhöhte fetale Sterblichkeit darstellen. Des Weiteren wurden Fetotoxizität, intrauterine Wachstumshemmung und offener Ductus arteriosus beschrieben. Diese Entwicklungsanomalien werden zum einen der direkten Wirkung von ACE-Hemmern auf das fetale Renin-Angiotensin-System zugeschrieben, zum anderen der aus der maternalen Hypotonie folgenden Ischämie und dem Abfall des fetal-plazentalen Blutflusses mit daraus resultierendem Sauerstoff-/Nahrungsmangel des Fötus zugeordnet.

### Lercanidipin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, kanzerogenem Potential und zur Reproduktionstoxizität lassen die nicht klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die in Langzeitstudien an Ratten und Hunden beobachteten Effekte waren, direkt oder indirekt, mit den schon bekannten Effekten hoher Dosierungen von Calciumantagonisten verbunden und spiegeln vorwiegend die übertriebene pharmakodynamische Aktivität wieder.

Die Behandlung mit Lercanidipin hatte keinen Einfluss auf die Fertilität und die gene-

relle Reproduktionsfähigkeit der Ratte, aber hohe Dosierungen induzieren einen prä- und post-Nidationsverlust und eine verzögerte Embryonalentwicklung. Es gibt keinen Hinweis auf einen teratogenen Effekt in Ratten und Kaninchen, aber andere Dihydropyridine wirkten in Tieren teratogen. Lercanidipin induziert Dystokie, wenn während der Wehen hohe Dosen (12 mg/kg/Tag) verabreicht werden. Die Verteilung von Lercanidipin und/oder seinen Metaboliten in schwangeren Tieren und deren Übergang in die Muttermilch wurde nicht untersucht.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### *Tablettenkern*

Povidon K30

Maleinsäure

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

Lactose-Monohydrat

Natriumstearylformurat (Ph.Eur.)

#### *Filmüberzug:*

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Talkum

Macrogol 6000

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC/Al-Folie Blisterpackung: 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

OPA/Al/PVC/Al-Folie Blisterpackung, Kalenderpackung: 14, 28, 56 oder 98 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH

Heinz-Lohmann-Straße 5

27472 Cuxhaven

Tel.: (04721) 606-0

## EnaCanpin® 10 mg/10 mg Filmtabletten

Fax: (04721) 606-266

E-Mail: info@tad.de

### 8. ZULASSUNGSNUMMER

98368.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
11.01.2017

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
08.11.2018

### 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2019

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig