

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Lercanidipin-HCl AL 10 mg Filmtabletten
Lercanidipin-HCl AL 20 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Lercanidipin-HCl AL 10 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 10 mg Lercanidipinhydrochlorid als Lercanidipinhydrochlorid-Hemihydrat, entsprechend 9,4 mg Lercanidipin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Filmtablette enthält 36,55 mg Lactose-Monohydrat.

Lercanidipin-HCl AL 20 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 20 mg Lercanidipinhydrochlorid als Lercanidipinhydrochlorid-Hemihydrat, entsprechend 18,8 mg Lercanidipin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Filmtablette enthält 73,1 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Lercanidipin-HCl AL 10 mg Filmtabletten
Gelbe, runde, bikonvexe Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Lercanidipin-HCl AL 20 mg Filmtabletten
Rosafarbene, runde, bikonvexe Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Lercanidipin-HCl AL ist angezeigt zur Behandlung von leichtem bis mittelschwerem essenziellem Bluthochdruck.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) zu schlucken.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1-mal täglich 10 mg und ist wenigstens 15 Minuten vor einer Mahlzeit (bevorzugt vor dem Frühstück) einzunehmen. Abhängig vom individuellen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 20 mg erhöht werden.

Die Lercanidipin-HCl AL 20 mg Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden. Die verbleibende zweite Hälfte einer geteilten Tablette sollte vor Licht geschützt aufbewahrt und mit der nächstfolgenden Dosis eingenommen werden.

Die Dosissteigerung sollte schrittweise erfolgen, da es etwa 2 Wochen dauern kann, bis die maximale blutdrucksenkende Wirkung erreicht wird.

Bei einigen Patienten, die mit einem einzigen blutdrucksenkenden Wirkstoff nicht ausreichend eingestellt sind, kann die zusätzliche Gabe von Lercanidipin-HCl AL zur Behandlung mit einem β -Blocker (Atenolol), einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid) oder einem ACE-Hemmer (Captopril oder Enalapril) nützlich sein.

Da die Dosis-Wirkungs-Kurve steil ansteigt und ein Plateau bei einer Dosis von 20–30 mg erreicht, ist es unwahrscheinlich, dass höhere Dosierungen zu einer Wirkungssteigerung führen; Nebenwirkungen können sich jedoch verstärken.

Ältere Patienten

Obwohl die pharmakokinetischen Daten und die klinische Erfahrung darauf schließen lassen, dass eine Anpassung der täglichen Dosis nicht erforderlich ist, ist zu Beginn der Behandlung älterer Patienten besondere Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Lercanidipin-HCl AL wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund unzureichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist zu Beginn der Behandlung mit besonderer Vorsicht vorzugehen. Obwohl das übliche empfohlene Dosierungsschema von diesen Patientengruppen vertragen zu werden scheint, ist bei Erhöhung der Tagesdosis auf 20 mg Vorsicht geboten. Die blutdrucksenkende Wirkung kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen stärker sein; daher sollte eine Dosisanpassung erwogen werden.

Lercanidipin-HCl AL soll bei Patienten mit schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen (GFR < 30 ml/min) nicht angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Dihydropyridine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- Frauen im gebärfähigen Alter, sofern keine sichere Verhütung erfolgt,
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflustraktes,
- unbehandelte Herzinsuffizienz,
- instabile Angina pectoris,
- schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen,
- innerhalb eines Monats nach einem Myokardinfarkt,
- gleichzeitige Einnahme mit
 - starken CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5),
 - Ciclosporin (siehe Abschnitt 4.5),
 - Grapefruitsaft (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Lercanidipin-HCl AL bei Patienten mit Sinusknotensyndrom angewendet wird (sofern

kein Schrittmacher eingesetzt wurde). Obwohl in kontrollierten hämodynamischen Studien keine Beeinträchtigung der Ventrikel-funktion festgestellt wurde, ist auch bei Patienten mit einer linksventrikulären Funktionsstörung Vorsicht geboten. Es gibt Hinweise darauf, dass einige kurz wirksame Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit ischämischer Herz-erkrankung einhergehen. Obwohl Lercanidipin-HCl AL Langzeitwirkung hat, ist bei solchen Patienten Vorsicht geboten.

Manche Dihydropyridine können selten zu Präkordialschmerzen oder Angina pectoris führen; sehr selten kann es bei Patienten mit einer bereits bestehenden Angina pectoris zu einer Zunahme von Häufigkeit, Dauer und des Schweregrads der Anfälle kommen. Vereinzelt ist das Auftreten eines Myokard-infarkts möglich (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist zu Beginn der Behandlung mit besonderer Vorsicht vorzugehen. Obwohl das übliche empfohlene Dosierungsschema von diesen Patientengruppen vertragen zu werden scheint, ist bei Erhöhung der Tagesdosis auf 20 mg Vorsicht geboten. Die blutdrucksenkende Wirkung kann sich bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen verstärken, daher sollte eine Dosisanpassung erwogen werden.

Lercanidipin-HCl AL darf bei Patienten mit schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen (GFR < 30 ml/min) nicht angewendet werden.

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

CYP3A4-Induktoren wie Antikonvulsiva (z.B. Phenytoin, Carbamazepin) und Rifampicin können den Lercanidipin-Plasmaspiegel erniedrigen. Dadurch kann die Wirksamkeit von Lercanidipin-HCl AL geringer sein als erwartet (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Lercanidipin-HCl AL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Von Lercanidipin ist bekannt, dass es über das Enzym CYP3A4 metabolisiert wird. Daher können gleichzeitig verabreichte CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren den Metabolismus und die Elimination von Lercanidipin beeinflussen.

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

Eine Interaktionsstudie mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol hat einen erheblichen Anstieg der Lercanidipin-Plasmaspiegel gezeigt (15-fache Erhöhung der

AUC sowie 8-fache Erhöhung der c_{\max} des Eutomers S-Lercanidipin).

Ciclosporin und Lercanidipin sollten nicht zusammen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Nach der gleichzeitigen Gabe von Lercanidipin und Ciclosporin wurden erhöhte Plasmaspiegel beider Wirkstoffe beobachtet. Eine Studie an jungen, gesunden Probanden hat gezeigt, dass die Plasmaspiegel von Lercanidipin unverändert blieben, wenn Ciclosporin 3 Stunden nach der Lercanidipin-Einnahme gegeben wurde, während die AUC von Ciclosporin um 27% erhöht war. Die gleichzeitige Gabe von Lercanidipin und Ciclosporin führte jedoch zu einer 3-fachen Erhöhung der Lercanidipin-Plasmaspiegel und zu einer um 21% erhöhten AUC von Ciclosporin.

Lercanidipin darf nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3). Wie andere Dihydropyridine ist Lercanidipin gegen eine Hemmung des Stoffwechsels durch Grapefruitsaft – mit einem hieraus resultierenden Anstieg seiner systemischen Verfügbarkeit und verstärkter hypotensiver Wirkung – empfindlich.

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

Vorsicht empfiehlt sich, wenn Lercanidipin-HCl AL gleichzeitig mit anderen CYP3A4-Substraten verschrieben wird, wie Terfenadin, Astemizol, Antiarrhythmika der Klasse III, wie z.B. Amiodaron oder Chinidin.

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

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

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

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

Wirkung von Lercanidipin verstärkt werden können.

Die gleichzeitige Anwendung von 20 mg Lercanidipin bei mit β -Methyldigoxin chronisch behandelten Patienten erbrachte keine Hinweise auf eine pharmakokinetische Interaktion. Bei gesunden Probanden, die nach der Nüchterneinnahme von 20 mg Lercanidipin mit Digoxin behandelt wurden, wurde ein mittlerer Anstieg der c_{\max} von Digoxin um 33% beobachtet, während die AUC sowie die renale Clearance nicht signifikant verändert wurden. Patienten unter gleichzeitiger Digoxin-Therapie sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Digitalis-Intoxikation beobachtet werden.

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die zu Lercanidipin vorliegenden Daten ergeben keinen Hinweis auf teratogene Effekte bei Ratten und Kaninchen; die Reproduktionsfähigkeit bei Ratten war nicht beeinträchtigt.

Da noch keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Lercanidipin während der Schwangerschaft und Stillzeit vorliegen und andere Dihydropyridine in Tierversuchen eine teratogene Wirkung aufwiesen, darf Lercanidipin-HCl AL während der Schwangerschaft nicht verordnet werden und zur Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter nur bei sicherer Kontrazeption eingesetzt werden.

Da Lercanidipin hochgradig lipophil ist, ist ein Übergang in die Muttermilch zu erwarten. Eine Anwendung während der Stillzeit darf deshalb nicht erfolgen.

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

Die klinische Erfahrung mit Lercanidipin zeigt, dass eine Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, unwahrscheinlich ist. Vorsicht ist jedoch geboten, da Schwindel, Schwäche, Ermüdung und selten Somnolenz auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: 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).

Bei ungefähr 1,8% der behandelten Patienten traten Nebenwirkungen auf.

Die nachfolgende Auflistung zeigt die Häufigkeit von zumindest möglicherweise therapiebedingten Nebenwirkungen, gegliedert nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit (gelegentlich, selten, sehr selten).

In kontrollierten klinischen Studien traten als häufigste Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, periphere Ödeme, Tachykardie, Palpitationen und Hitzegefühl auf, jeweils bei weniger als 1% der Patienten.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl.

Selten: Somnolenz.

Herzkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie; Palpitationen.

Selten: Angina pectoris.

Manche Dihydropyridine können zu präkordialen Schmerzen oder Angina pectoris führen.

Sehr selten: Bei Patienten mit einer bereits bestehenden Angina pectoris kann es zu einer Zunahme von Häufigkeit, Dauer und des Schweregrades der Anfälle kommen. In Einzelfällen ist das Auftreten eines Myokardinfarkts möglich.

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Hitzegefühl.

Sehr selten: Synkope.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Selten: Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhö, Abdominalschmerz, Erbrechen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Ausschlag.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Myalgie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Polyurie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Periphere Ödeme.

Selten: Asthenie, Ermüdung (Fatigue).

Untersuchungen

Lercanidipin scheint keine negativen Auswirkungen auf den Blutzucker- oder Serumlipidspiegel zu haben.

Nach Markteinführung wurde in Spontanmeldungen von folgenden Nebenwirkungen berichtet:

Gefäßkrankungen

Sehr selten: Hypotonie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr selten: Gingivahypertrophie.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Häufigeres Wasserlassen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr selten: Brustschmerzen.

Untersuchungen

Sehr selten: Reversible Erhöhungen der Serumspiegel von Lebertransaminasen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach Markteinführung wurden drei Fälle von Überdosierung berichtet (150 mg, 280 mg bzw. 800 mg Lercanidipin, eingenommen in suizidaler Absicht). Im ersten Fall wurde der Patient somnolent und erhielt eine Magenspülung. Bei dem zweiten Patienten entwickelte sich ein kardiogener Schock mit schwerer myokardialer Ischämie und leichtgradiger Niereninsuffizienz und es wurde eine Therapie mit hoch dosierten Katecholaminen, Furosemid, Digitalis und i.v. Plasmaexpandern durchgeführt. Der dritte Patient, der unter Erbrechen und Hypotonie litt, wurde mit Aktivkohle, Laxanzien und Dopamininfusion behandelt. In allen drei Fällen kam es zu einer Erholung ohne Folgeschäden.

Es ist zu erwarten, dass eine Überdosierung zu einer exzessiven Dilatation der peripheren Gefäße mit ausgeprägter Hypotonie und Reflextachykardie führt. Bei schwerer Hypotonie, Bradykardie und Bewusstlosigkeit kann eine kardiovaskuläre Unterstützung nützlich sein, im Falle einer Bradykardie mittels intravenöser Atropin-Gabe.

In Hinblick auf die lang anhaltende pharmakologische Wirkung von Lercanidipin ist es wichtig, dass der kardiovaskuläre Zustand der betroffenen Patienten mindestens 24 Stunden lang überwacht wird. Über den therapeutischen Nutzen einer Dialyse liegen keine Informationen vor. Da das Arzneimittel hochgradig lipophil ist, geben die Plasmaspiegel höchstwahrscheinlich keinen Hinweis auf die Dauer des Risikozeitraumes und eine Dialyse ist vermutlich unwirksam.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Calciumkanalblocker mit vorwiegender Gefäßwirkung
ATC-Code: C08CA13

Lercanidipin ist ein Calciumantagonist aus der Dihydropyridin-Gruppe und hemmt den transmembranösen Calciumstrom in den Herzmuskel und die glatte Muskulatur. Der

Mechanismus der antihypertensiven Wirkung ist auf eine direkte relaxierende Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur zurückzuführen, wodurch der periphere Widerstand insgesamt herabgesetzt wird. Trotz seiner kurzen pharmakokinetischen Plasmahalbwertszeit besitzt Lercanidipin aufgrund seines hohen Membranverteilungskoeffizienten eine verlängerte antihypertensive Wirkung. Es hat wegen seiner hohen vaskulären Selektivität keine negativ-inotrope Wirkung.

Da die durch Lercanidipin bewirkte Gefäßerweiterung graduell eintritt, wurde bei hypertonen Patienten nur in seltenen Fällen eine akute Hypotonie mit Reflextachykardie beobachtet.

Die antihypertensive Wirkung beruht wie bei anderen asymmetrisch 1,4-Dihydropyridinen hauptsächlich auf dem (S)-Enantiomer.

Zusätzlich zu den zur Stützung der therapeutischen Indikationen durchgeführten klinischen Studien wurde in einer weiteren kleinen unkontrollierten, aber randomisierten Studie an Patienten mit schwerer Hypertonie (mittlerer diastolischer Blutdruck \pm SD 114,5 \pm 3,7 mmHg) gezeigt, dass sich bei 40% der 25 Patienten mit 1-mal täglich 20 mg und bei 56% der 25 Patienten mit 2-mal täglich 10 mg Lercanidipin der Blutdruck normalisierte. In einer Placebo-kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie an Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie führte Lercanidipin zur Senkung des mittleren systolischen Blutdrucks von 172,6 \pm 5,6 mmHg auf 140,2 \pm 8,7 mmHg.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung von 10–20 mg wird Lercanidipin vollständig resorbiert, und Plasmaspitzenpiegel von 3,30 \pm 2,09 ng/ml bzw. 7,66 \pm 5,90 ng/ml treten etwa 1,5–3 Stunden nach Verabreichung auf.

Die beiden Enantiomere von Lercanidipin zeigen ein ähnliches Profil der Plasmaspiegel: die Zeit bis zum Erreichen der Plasmaspitzenpiegel und die Halbwertszeit für die Ausscheidung sind für beide Enantiomere gleich, Plasmaspitzenkonzentrationen und AUC sind im Durchschnitt für das (S)-Enantiomer 1,2-fach größer. *In vivo* wurde keine Interkonversion der Enantiomere beobachtet.

Aufgrund des hohen *First-Pass*-Metabolismus beträgt die absolute Bioverfügbarkeit bei Patienten, die Lercanidipin zusammen mit einer Mahlzeit einnahmen, ca. 10%. Bei gesunden nüchternen Probanden ist die Bioverfügbarkeit auf ein Drittel dieses Wertes reduziert.

Die orale Verfügbarkeit von Lercanidipin erhöht sich um das 4-Fache, wenn Lercanidipin bis zu 2 Stunden nach einer fettreichen Mahlzeit eingenommen wird. Daher soll die Einnahme vor den Mahlzeiten erfolgen.

Verteilung

Die Verteilung aus dem Plasma in Gewebe und Organe erfolgt schnell und ausgeprägt.

Die Serumproteinbindung von Lercanidipin beträgt über 98%. Da die Plasmaprotein-

spiegel bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen herabgesetzt sind, kann der freie Anteil des Arzneimittels erhöht sein.

Metabolismus

Lercanidipin-HCl AL wird extensiv durch CYP3A4 metabolisiert. In Urin und Faeces findet sich kein unveränderter Wirkstoff. Lercanidipin wird vorwiegend in inaktive Metaboliten umgewandelt und ca. 50% der Dosis werden im Urin ausgeschieden.

In-vitro-Versuche mit menschlichen Lebermikrosomen haben gezeigt, dass Lercanidipin in gewissem Maße hemmend auf CYP3A4 und CYP2D6 wirkt, wenn Konzentrationen zugrunde gelegt werden, die dem 160-Fachen bzw. 40-Fachen der Plasmaspitzenpiegel nach einer Dosis von 20 mg entsprechen.

Außerdem ergaben Interaktionsstudien beim Menschen, dass Lercanidipin die Plasmaspiegel von Midazolam, einem typischen Substrat von CYP3A4, oder von Metoprolol, einem typischen Substrat von CYP2D6, nicht beeinflusste. Eine Hemmung der Biotransformation von Arzneistoffen, die über CYP3A4 oder CYP2D6 metabolisiert werden, ist daher durch therapeutische Dosen von Lercanidipin-HCl AL nicht zu erwarten.

Elimination

Die Elimination erfolgt hauptsächlich durch Biotransformation.

Es wurde eine mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von 8–10 Stunden ermittelt; aufgrund der hohen Bindung an die Lipidmembran hält die therapeutische Wirksamkeit 24 Stunden an. Nach wiederholter Anwendung wurde keine Kumulation beobachtet.

Linearität/Nichtlinearität

Nach oraler Anwendung von Lercanidipin steigen die Plasmaspiegel nicht direkt proportional zur Dosis an (nicht-lineare Kinetik). Nach 10, 20 und 40 mg wurden Plasmaspitzenpiegel im Verhältnis 1 : 3 : 8 und AUC-Werte im Verhältnis 1 : 4 : 18 beobachtet. Dies deutet auf eine progressive Sättigung des *First-Pass*-Metabolismus hin. Demgemäß erhöht sich die Verfügbarkeit bei zunehmender Dosis.

Charakteristika bei speziellen Patientengruppen

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lercanidipin waren bei älteren Patienten und Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung vergleichbar mit den in der allgemeinen Patientenpopulation vorgefundenen. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepatienten fanden sich höhere Plasmaspiegel (um ca. 70%). Bei mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist die systemische Bioverfügbarkeit wahrscheinlich erhöht, da Lercanidipin normalerweise extensiv in der Leber metabolisiert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologische Studien an Tieren haben keine Wirkungen auf das autonome Nervensystem, das ZNS oder auf Magen-Darm-Funktionen bei antihypertensiven Dosen ergeben.

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

Lercanidipin war nicht mutagen und es gab keine Hinweise auf ein karzinogenes Potential. Die Fertilität und die allgemeine Fortpflanzungsleistung bei Ratten wurden von der Behandlung mit Lercanidipin nicht beeinflusst.

Es gab keinen Hinweis auf teratogene Wirkungen bei Ratten und Kaninchen, jedoch führte Lercanidipin bei Ratten in hohen Dosen zu Prä- und Postimplantationsverlusten sowie zu einer Verzögerung der Fetalentwicklung.

Die Anwendung von Lercanidipinhydrochlorid in hohen Dosen (12 mg/kg/Tag) während der Wehen führte zu Dystokie.

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

Die Metabolite wurden nicht in separaten Toxizitätsstudien untersucht.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke (Mais), Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich].

Lercanidipin-HCl AL 10 mg Filmtabletten
Filmüberzug (Opadry gelb): Hypromellose, Macrogol 8000, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Titandioxid (E 171).

Lercanidipin-HCl AL 20 mg Filmtabletten
Filmüberzug (Opadry pink): Hypromellose, Macrogol 8000, Talkum, Eisen(III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Lercanidipin-HCl AL 10 mg Filmtabletten
 3 Jahre.

Lercanidipin-HCl AL 20 mg Filmtabletten
 5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Lercanidipin-HCl AL 10 mg Filmtabletten
 In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lercanidipin-HCl AL 20 mg Filmtabletten
 In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
 Die Tablettenhälften sind vor Licht geschützt aufzubewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weiß-opake Aluminium/PVC/PVDC-Blisterpackung.
 Originalpackung mit 28, 50 und 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
 Gottlieb-Daimler-Str. 19
 D-89150 Laichingen
 Telefon: 07333 9651-0
 Telefax: 07333 9651-6004
 info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

82308.00.00
 82309.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
 29.03.2011
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 14.09.2015

10. Stand der Information

April 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin