

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lercanidipin Actavis 10 mg Filmtabletten

Lercanidipin Actavis 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lercanidipin Actavis 10 mg Filmtabletten:

Eine Filmtablette enthält 10 mg Lercanidipinhydrochlorid (entsprechend 9,4 mg Lercanidipin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat 30 mg

Lercanidipin Actavis 20 mg Filmtabletten:

Eine Filmtablette enthält 20 mg Lercanidipinhydrochlorid (entsprechend 18,8 mg Lercanidipin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat 60 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Lercanidipin Actavis 10 mg Filmtabletten:

Gelbe, runde, bikonvexe Filmtablette mit 6,5 mm Durchmesser, mit Bruchkerbe auf einer Seite und Prägung „L“ auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

Lercanidipin Actavis 20 mg Filmtabletten:

Rosarote, runde, bikonvexe Filmtablette mit 8,5 mm Durchmesser, mit Bruchkerbe auf einer Seite und Prägung „L“ auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lercanidipin Actavis ist angezeigt zur Behandlung der leichten bis mittelschweren essenziellen Hypertonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 10 mg oral; die Einnahme sollte mindestens 15 Minuten vor einer Mahlzeit erfolgen. Je nach dem individuellen therapeutischen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 20 mg erhöht werden.

Die Dosiseinstellung sollte langsam und schrittweise erfolgen, da es etwa zwei Wochen dauern kann, bis die maximale blutdrucksenkende Wirkung erreicht ist.

Bei Patienten, deren Blutdruck sich mit einer antihypertensiven Monotherapie nicht befriedigend einstellen lässt, kann die Gabe von Lercanidipin zusätzlich zur Behandlung mit einem Beta-Adrenorezeptorblocker (Atenolol), einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid) oder einem ACE-Hemmer (Captopril oder Enalapril) nützlich sein.

Die Dosis-Wirkungs-Kurve verläuft steil und erreicht bei einer Dosis von 20 – 30 mg ein Plateau. Bei höheren Dosierungen verbessert sich die therapeutische Wirkung daher voraussichtlich nicht, jedoch können sich die Nebenwirkungen verstärken.

Ältere Patienten

Eine Anpassung der Tagesdosis ist nach den pharmakokinetischen Daten und der klinischen Erfahrung nicht erforderlich. Dennoch sollte jede Behandlung bei älteren Patienten mit besonderer Vorsicht eingeleitet werden.

Kinder und Jugendliche

Lercanidipin Actavis wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, da keine klinischen Erfahrungen vorliegen.

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist zu Beginn der Behandlung mit besonderer Vorsicht vorzugehen. Die Behandlung anhand des üblichen Dosierungsschemas wird von diesen Patienten offenbar vertragen, jedoch ist bei Erhöhung der Tagesdosis auf 20 mg Vorsicht geboten. Die blutdrucksenkende Wirkung kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen verstärkt sein. Daher ist eine Dosisanpassung zu erwägen.

Lercanidipin ist kontraindiziert für die Anwendung bei Patienten mit schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen (GFR < 30 ml/min) eingeschlossen Patienten, die sich einer Dialyse unterziehen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten mindestens 15 Minuten vor einer Mahlzeit, vorzugsweise vor dem Frühstück, mit etwas Wasser eingenommen werden.

Das Arzneimittel darf nicht mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes
- unzureichend behandelte Stauungsinsuffizienz (congestive heart failure)
- instabile Angina pectoris
- innerhalb eines Monats nach einem Myokardinfarkt
- schwere Leberfunktionsstörungen
- Schwere Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min), einschließlich Dialyse-Patienten
- gleichzeitige Anwendung/Einnahme von:
 - starken CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5)
 - Ciclosporin (siehe Abschnitt 4.5)
 - Grapefruitsaft (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sick-Sinus-Syndrom

Bei Patienten mit Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom) ist besondere Vorsicht geboten, sofern diese Patienten keinen Schrittmacher tragen.

Linksventrikuläre Funktionsstörung

Auch bei Patienten mit linksventrikulären Funktionsstörungen ist Vorsicht geboten, wenngleich in kontrollierten Studien zur Hämodynamik keine Beeinträchtigung der Ventrikelfunktion festgestellt wurde.

Ischämische Herzerkrankung

Einige kurz wirksame Dihydropyridine wurden mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit in Verbindung gebracht. Obwohl Lercanidipin zu den lang wirksamen Calciumkanalblockern gehört, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten.

Unter bestimmten Dihydropyridinen kommt es selten zu retrosternalen Schmerzen und Angina pectoris sowie sehr selten bei Patienten mit vorbestehender Angina pectoris zu einer Zunahme von Häufigkeit, Dauer und Schweregrad der pektanginösen Anfälle.

In vereinzelt Fällen kann ein Myokardinfarkt auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Anwendung bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist zu Beginn der Behandlung mit besonderer Vorsicht vorzugehen. Die Behandlung anhand des üblichen Dosierungsschemas wird von diesen Patienten offenbar vertragen, jedoch ist bei Erhöhung der Tagesdosis auf 20 mg Vorsicht geboten. Die blutdrucksenkende Wirkung kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen verstärkt sein. Daher ist eine Dosisanpassung zu erwägen.

Lercanidipin ist kontraindiziert für die Anwendung bei Patienten mit schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen ($GFR < 30 \text{ ml/min}$), einschließlich Hämodialysepatienten (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3).

Alkohol kann die Wirkung von gefäßerweiternden Antihypertensiva verstärken und sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Peritoneale Dialyse

Lercanidipin wird bei Peritonealdialyse-Patienten mit der Entwicklung von trübem peritonealem Ausfluss assoziiert. Die Trübung beruht auf einer erhöhten Konzentration von Triglyceriden im peritonealen Ausfluss. Der zugrundeliegende Mechanismus ist zwar unbekannt, die Trübung klart aber meist nach Absetzen von Lercanidipin schnell wieder auf. Die Kenntnis über diesen Zusammenhang ist insofern wichtig, als trüber peritonealer Ausfluss als infektiöse Peritonitis missinterpretiert werden kann, was möglicherweise zu überflüssigem Krankenhausaufenthalt und empirischer Antibiotikabehandlung führt.

Induktoren des CYP3A4 CYP-3A4-Induktoren wie Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin) und Rifampicin können den Lercanidipin-Plasmaspiegel senken. Dadurch kann die Wirksamkeit von Lercanidipin geringer als erwartet ausfallen (siehe Abschnitt 4.5).

Alkohol

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lercanidipin bei Kindern ist nicht erwiesen.

Sonstige Bestandteile

Lactose-Monohydrat

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

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gegenanzeigen zur gleichzeitigen Einnahme

Inhibitoren von CYP3A4

Lercanidipin wird über das Enzym CYP3A4 metabolisiert. Metabolismus und Elimination von Lercanidipin können daher durch die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren beeinflusst werden.

Bei einer Wechselwirkungsstudie mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol zeigte sich ein erheblicher Anstieg des Lercanidipin-Plasmaspiegels mit 15-fach erhöhter AUC sowie 8-fach erhöhter C_{max} des Eutomers S-Lercanidipin. Lercanidipin ist gleichzeitige Verabreichung mit CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Erythromycin, Troleandomycin, Clarithromycin) zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.3).

Ciclosporin

Nach gleichzeitiger Gabe von Lercanidipin und Ciclosporin wurden erhöhte Plasmaspiegel beider Wirkstoffe beobachtet. Bei einer Studie an jungen, gesunden Probanden wurde nach Gabe von Ciclosporin mit dreistündigem Abstand nach der Lercanidipin-Einnahme der Plasmaspiegel von Lercanidipin nicht beeinflusst, während die AUC von Ciclosporin um 27 % zunahm. Dagegen führte die gleichzeitige Gabe von Lercanidipin und Ciclosporin zu einem 3-fachen Anstieg der Lercanidipin-Plasmaspiegel und eine Zunahme der AUC von Ciclosporin um 21 %. Ciclosporin und Lercanidipin dürfen daher nicht gleichzeitig verabreicht werden.

Grapefruit oder Grapefruitsaft

Wie bei anderen Dihydropyridinen kann auch bei Lercanidipin der Stoffwechsel durch Grapefruit oder Grapefruitsaft beeinflusst werden. Da durch Hemmung des Lercanidipin-Abbaus die systemische Verfügbarkeit ansteigen und die hypotensive Wirkung verstärkt werden kann, darf Lercanidipin nicht zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Nach gleichzeitiger oraler Einnahme von 20 mg Lercanidipin mit Midazolam nahm die Resorption von Lercanidipin bei älteren Versuchspersonen um ca. 40 % zu, während die Resorptionsgeschwindigkeit verringert war (Zunahme von $t_{\max}$ von 1,75 auf 3 Stunden). Die Midazolam-Konzentrationen wurden nicht beeinflusst.

Gleichzeitige Einnahme nicht empfohlen

Induktoren des CYP3A4

Vorsicht ist geboten, wenn Lercanidipin gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren wie Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin) und Rifampicin angewendet wird, da die blutdrucksenkende Wirkung von Lercanidipin in dieser Situation vermindert sein kann. Der Blutdruck sollte daher häufiger als üblich kontrolliert werden.

Alkohol

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

Vorsichtsmaßnahmen inklusive Dosisanpassung

Substrate von CYP3A4

Vorsicht empfiehlt sich bei Anwendung von Lercanidipin mit anderen CYP3A4-Substraten wie Terfenadin, Astemizol oder Antiarrhythmika der Klasse III (z. B. Amiodaron, Chinidin).

Midazolam

Bei gleichzeitiger Verabreichung einer Dosis von 20 mg Lercanidipin mit Midazolam p.o. stieg bei älteren Probanden die Lercanidipin-Resorption (um ca. 40%) und die Resorptionsrate sank ($t_{\max}$ verzögerte sich von 1,75 auf 3 Stunden). Der Midazolam-Spiegel blieb unverändert.

Metoprolol

Wenn Lercanidipin zusammen mit Metoprolol, einem hauptsächlich hepatisch eliminierten Betablocker, verabreicht wurde, war die Bioverfügbarkeit von Metoprolol unverändert, diejenige von Lercanidipin jedoch um 50 % verringert. Ursache dafür ist möglicherweise eine durch die Betablockade bedingte Abnahme der Leberperfusion, so dass der beobachtete Effekt auch bei anderen Wirkstoffen dieser Klasse auftreten könnte. Dementsprechend ist bei gemeinsamer Anwendung von Lercanidipin und Betarezeptorenblockern die Arzneimittelsicherheit nicht beeinträchtigt, jedoch kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Digoxin

Die gleichzeitige Gabe von 20 mg Lercanidipin bei Patienten unter Dauerbehandlung mit β -Methyldigoxin ergab keinen Hinweis auf eine pharmakokinetische Interaktion. Jedoch wurde eine mittlere Erhöhung der Digoxin-C_{max} um 33% beobachtet, während die AUC und die renale Clearance nicht signifikant verändert waren. Patienten, die gleichzeitig eine Behandlung mit Digoxin erhalten, sollten engmaschig auf klinische Anzeichen einer Digoxin-Toxizität kontrolliert werden.

Gleichzeitige Gabe mit anderen Arzneimitteln

Fluoxetin

Eine Interaktionsstudie mit Fluoxetin (ein Hemmstoff von CYP2D6 und CYP3A4) bei Probanden im Alter von 65 ± 7 Jahren (Mittelwert $\pm$ SD) hat keine klinisch relevante Modifikation der Pharmakokinetik von Lercanidipin ergeben.

Cimetidin

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

Simvastatin

Bei wiederholter Gabe von 20 mg Lercanidipin und 40 mg Simvastatin war die AUC von Lercanidipin nicht signifikant verändert, während die AUC von Simvastatin um 56 % und die seines aktiven Betahydroxysäure-Metaboliten um 28 % zunahm. Eine klinische Relevanz besitzen diese Veränderungen wahrscheinlich nicht. Bei morgendlicher Einnahme von Lercanidipin und abendlicher Einnahme von Simvastatin (wie für diese Arzneimittelgruppe vorgesehen) sind keine Wechselwirkungen zu erwarten.

Diuretika und ACE-Hemmer

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

Andere Arzneimittel mit Einfluss auf den Blutdruck

Wie bei allen blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann ein erhöhter hypotensiver Effekt beobachtet werden, wenn Lercanidipin mit anderen Arzneimitteln, die einen Einfluss auf den Blutdruck haben, wie z.B. Alphablocker zur Behandlung von Harnwegssymptomen, Trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika, verabreicht wird. Im Gegensatz dazu kann eine Reduktion des hypotensiven Effekts bei gleichzeitiger Gabe von Corticosteroiden beobachtet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Verwendung von Lercanidipin bei Schwangeren vor. Tierstudien zeigten keine teratogenen Effekte (siehe Abschnitt 5.3). Da für andere Dihydropyridine im Tierversuch jedoch teratogene Wirkungen festgestellt wurden, sollte Lercanidipin während der Schwangerschaft nicht angewendet und zur Behandlung von gebärfähigen Frauen nur bei wirksamer Kontrazeption eingesetzt werden.

Stillzeit

Es ist unbekannt, ob Lercanidipin/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte Lercanidipin Actavis bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten zu Lercanidipin verfügbar. In Einzelfällen von in-vitro-Fertilisation wurden Calciumantagonisten mit reversiblen biochemischen Veränderungen in der Kopfregion von Spermatozoen in Verbindung gebracht, die zu einer Beeinträchtigung der Spermienfunktion führen können. In Fällen, bei denen wiederholte In-vitro-Fertilisationen erfolglos blieben, ohne dass eine andere Erklärung dafür gefunden werden kann, sollten Calciumantagonisten als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden.

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

Lercanidipin hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dennoch ist Vorsicht geboten, da Schwindel, Schwäche, Ermüdung und selten auch Somnolenz auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Lercanidipin bei einer Dosierung von 10-20 mg einmal täglich wurde in doppelblinden Placebo-kontrollierten klinischen Studien (mit 1200 Patienten, die Lercanidipin erhalten haben, und 603 Patienten, die Placebo erhalten haben) und in aktiv-kontrollierten und unkontrollierten klinischen Langzeitstudien an insgesamt 3676 Patienten, die Lercanidipin erhalten haben, evaluiert. Die am häufigsten berichtete Nebenwirkungen in klinischen Studien und in der Post-Marketing Erfahrung sind: peripheres Ödem, Kopfschmerz, Flush, Tachykardie und Palpitationen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind Nebenwirkungen in klinischen Studien und weltweiter Marktbeobachtung mit begründetem kausalem Zusammenhang mit dem Präparat nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank und Häufigkeit geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ und $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ und $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), unbekannt (kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht eingeschätzt werden). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die beobachteten Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge des Schweregrades angeführt.

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensitivität	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	Somnolenz Ohnmacht	
Herzerkrankungen	Tachykardie Palpitationen		Angina pectoris	
Gefäßerkrankungen	Hitzegefühl	Hypotonie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Dyspepsie Nausea Oberbauchschmerzen	Erbrechen Diarrhö	Gingivale Hypertrophie Trübes Peritonealeffluat ¹
Leber- und Gallenerkrankungen				Serum-Transaminasen erhöht ¹
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag Pruritus	Urtikaria	Angioödem ¹
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Polyurie	Pollakisurie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem	Asthenie Müdigkeit	Brustschmerzen	

¹ Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen und weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In placebokontrollierten klinischen Studien betrug die Inzidenz peripherer Ödeme 0,9 % mit Lercanidipin 10 – 20 mg und 0,83 % mit Placebo. Diese Häufigkeit erreichte 2 % der gesamten Studienpopulation einschließlich klinischer Langzeitstudien.

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

Manche Dihydropyridine können selten zu Präkordialschmerzen und Angina pectoris führen; sehr selten kann es bei einer bereits bestehenden Angina pectoris zu einer Erhöhung der Zahl, Dauer und Schwere dieser Anfälle kommen. Es kann auch vereinzelt ein Myokardinfarkt beobachtet werden.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Im Rahmen der Nachzulassungsbeobachtung wurden Fälle von Überdosierung gemeldet von 30-40 mg bis zu 800 mg Lercanidipin, inklusive Meldungen mit suizidaler Absicht.

Symptome

Wie bei anderen Dihydropyridinen führt eine Überdosierung von Lercanidipin zu einer exzessiven Dilatation der peripheren Gefäße mit ausgeprägter Hypotonie und Reflextachykardie.

Allerdings kann bei sehr hohen Dosen die Gefäßselektivität verloren gehen, was zu Bradykardie und einem negativ inotropen Effekt führt. Die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Überdosierung sind Hypotonie, Schwindel, Kopfschmerzen und Palpitationen.

Behandlung

Klinisch signifikante Hypotonie erfordert eine aktive kardiovaskuläre Unterstützung mit häufiger Überwachung der Herz- und Atemfunktion, Hochlagern der Extremitäten und Aufmerksamkeit auf das zirkulierende Flüssigkeitsvolumen und den Harn.

In Anbetracht der langen pharmakologischen Wirkungsdauer von Lercanidipin muss die kardiovaskuläre Situation des Patienten mindestens 24 Stunden lang überwacht werden.

Da das Produkt eine hohe Proteinbindung hat, ist Dialyse wahrscheinlich nicht effektiv. Patienten, bei denen eine moderate bis schwere Intoxikation angenommen wird, sollten intensivmedizinisch überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Lercanidipin ist ein Calciumantagonist aus der Dihydropyridin-Gruppe. Es hemmt den transmembranösen Calciumeinstrom in die Herzmuskelzellen und die glatte Muskulatur. Die antihypertensive Wirkung beruht auf einer Senkung des totalen peripheren Gefäßwiderstands durch eine direkt relaxierende Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur.

Pharmakodynamische Wirkungen

Trotz der kurzen pharmakokinetischen Plasmahalbwertszeit zeigt Lercanidipin aufgrund seines hohen Membran-Verteilungskoeffizienten eine lang anhaltende antihypertensive Wirkung. Wegen der hohen Selektivität für die Gefäßmuskulatur verursacht es keine negativ-inotropen Wirkungen.

Da die Vasodilatation unter Lercanidipin allmählich eintritt, wurde bei hypertonen Patienten nur in seltenen Fällen eine akute Hypotonie mit Reflextachykardie beobachtet.

Für die antihypertensive Wirkung ist wie bei den anderen asymmetrischen 1,4-Dihydropyridinen hauptsächlich das (S)-Enantiomer verantwortlich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Lercanidipin bei einer Dosierung von 10-20 mg einmal

täglich wurde in doppelblinden Placebo-kontrollierten Studien (mit 1200 Patienten, die Lercanidipin und 603 Patienten, die Placebo erhielten) und in aktiv-kontrollierten und unkontrollierten Langzeitstudien mit insgesamt 3676 hypertensiven Patienten evaluiert.

Die meisten klinischen Studien wurden mit Patienten mit leichter bis mittelschwerer essentieller Hypertonie (inklusive ältere Patienten und Diabetiker) durchgeführt, die Lercanidipin allein oder in Kombination mit ACE-Hemmern, Diuretika oder Beta-Blockern erhielten.

Zusätzlich zu den klinischen Studien zur Stützung der therapeutischen Indikation wurde eine weitere unkontrollierte, aber randomisierte Studie an Patienten mit schwerer Hypertonie (mittlerer diastolischer Blutdruck [$\pm$ SD]: $114,5 \pm 3,7$ mmHg) durchgeführt, bei der sich der Blutdruck bei 40 % der 25 Patienten durch eine Dosis von einmal täglich 20 mg Lercanidipin und bei 56 % der 25 Patienten durch zweimal täglich 10 mg Lercanidipin normalisieren ließ. In einer placebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie an Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie ließ sich der mittlere systolische Blutdruck durch Lercanidipin wirksam von $172,6 \pm 5,6$ mmHg auf $140,2 \pm 8,7$ mmHg senken.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine klinischen Studien durchgeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Einnahme von 10 – 20 mg wird Lercanidipin vollständig resorbiert und die Plasmaspitzenpiegel von $3,30 \pm 2,09$ (SD) ng/ml bzw. $7,66 \pm 5,90$ (SD) ng/ml werden etwa 1,5 - 3 Stunden nach Verabreichung erreicht.

Die beiden Enantiomere von Lercanidipin zeigen einen ähnlichen Plasmakonzentrationsverlauf: Die Zeitdauer bis zum Erreichen des Plasmaspitzenpiegels ist gleich, der Plasmaspitzenpiegel und die AUC sind für das (S)-Enantiomer durchschnittlich 1,2-fach größer und die Eliminationshalbwertszeit ist für beide Enantiomere in etwa gleich lang. *In vivo* wird keine Umwandlung der Enantiomere ineinander beobachtet.

Aufgrund des hohen First-Pass-Metabolismus beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Lercanidipin bei Einnahme mit oder nach einer Mahlzeit etwa 10 % und ist bei nüchternen (gesunden) Probanden auf ein Drittel dieses Wertes reduziert.

Bei Einnahme bis zu zwei Stunden nach einer fettreichen Mahlzeit nimmt die orale Verfügbarkeit von Lercanidipin um den Faktor 4 zu. Daher sollte die Einnahme von Lercanidipin Actavis vor einer Mahlzeit erfolgen.

Verteilung

Die Umverteilung aus dem Plasma in die Gewebe und Organe erfolgt schnell und umfassend.

Die Plasmaproteinbindung von Lercanidipin liegt bei über 98 %. Da die Plasmaproteinspiegel bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen vermindert sind, kann der freie Anteil des Arzneimittels entsprechend erhöht sein.

Biotransformation

Lercanidipin wird umfassend durch CYP3A4 metabolisiert, so dass sich in Urin und Fäzes keine unveränderte Ausgangssubstanz nachweisen lässt. Es entstehen vorwiegend inaktive Metaboliten, ca. 50 % der zugeführten Dosis werden im Urin ausgeschieden.

In-vitro-Untersuchungen an menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass Lercanidipin in 160-facher bzw. 40-facher Konzentration bis zu einem gewissen Grad als CYP3A4- bzw. CYP2D6-Inhibitor wirken kann, diese Konzentrationen sind jedoch höher als die Plasmaspitzenpiegel, die nach einer Dosis von 20 mg erreicht werden.

Zudem ergaben Wechselwirkungsstudien am Menschen, dass die Plasmaspiegel von Midazolam (einem typischen CYP3A4-Substrat) und Metoprolol (einem typischen CYP2D6-Substrat) durch Lercanidipin nicht beeinflusst werden. In therapeutischer Dosierung ist daher keine Hemmung der CYP3A4- oder CYP2D6-vermittelten Biotransformation von Arzneistoffen durch Lercanidipin zu erwarten.

Elimination

Die Elimination erfolgt hauptsächlich durch Biotransformation.

Die rechnerische terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 8 - 10 Stunden; aufgrund der hohen Lipidmembranbindung hält die therapeutische Wirksamkeit jedoch 24 Stunden lang an. Nach wiederholter Gabe wurde keine Akkumulation beobachtet.

Linearität/Nicht-Linearität

Die orale Gabe von Lercanidipin Acatvis führt zu Lercanidipin-Plasmaspiegeln, die nicht direkt proportional zur Dosis sind (nicht-lineare Kinetik). Nach 10, 20 oder 40 mg lagen die Spitzenplasmaspiegel in einem Verhältnis von 1:3:8 und die Flächen unter den Plasmaspiegel-Zeitkurven in einem Verhältnis von 1:4:18, was auf eine progressive Sättigung des First-Pass-Stoffwechsels hindeutet. Demnach erhöht sich die Verfügbarkeit bei zunehmender Dosis.

Ältere Patienten/Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen

Das pharmakokinetische Verhalten von Lercanidipin bei älteren Patienten und Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung war vergleichbar mit demjenigen bei der Allgemeinbevölkerung. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepflichtigkeit fanden sich (um ca. 70 %) erhöhte Plasmaspiegel. Bei mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist die systemische Bioverfügbarkeit wahrscheinlich erhöht, da Lercanidipin üblicherweise ausgiebig hepatisch metabolisiert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In tierexperimentellen Studien zur Arzneimittelsicherheit zeigten sich unter antihypertensiv wirksamen Dosen keine Wirkungen auf das autonome Nervensystem, das Zentralnervensystem oder die gastrointestinalen Funktionen.

Relevante Wirkungen, die in Langzeitstudien an Ratten und Hunden beobachtet wurden, standen direkt oder indirekt in Zusammenhang mit den bekannten Wirkungen hochdosierter Calciumantagonisten und entsprachen vorwiegend der pharmakodynamischen Wirkung in verstärkter Ausprägung.

Lercanidipin zeigte keine genotoxischen Wirkungen und es gab keine Hinweise auf ein karzinogenes Potenzial.

Fertilität und allgemeine Fortpflanzungsfähigkeit wurden durch Behandlung mit Lercanidipin bei Ratten nicht beeinflusst.

Bei Ratten und Kaninchen ergaben sich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen, jedoch kam es bei Ratten unter hohen Dosen von Lercanidipin zu Prä- und Postimplantationsverlusten sowie zu einer Verzögerung der fetalen Entwicklung.

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

Zur Verteilung von Lercanidipin und/oder seinen Metaboliten bei trächtigen Tieren und zu deren Übertritt in die Muttermilch wurden keine Studien durchgeführt.

Die Metaboliten wurden nicht in separaten Toxizitätsstudien untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Magnesiumstearat

Povidon

Carboxymethylstärke-Natrium Typ A

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Lercanidipin Actavis 10 mg Filmtabletten:

Tablettenüberzug:

Macrogol

Polyvinylalkohol, teilweise hydrolysiert

Talkum

Titandioxid (E171)

Eisenoxid gelb (E172)

Lercanidipin Actavis 20 mg Filmtabletten:

Tablettenüberzug:

Macrogol

Polyvinylalkohol, teilweise hydrolysiert

Talkum

Titandioxid (E171)

Eisenoxid gelb (E172)

Eisenoxid, rot (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackung

3 Jahre

Tablettenbehältnis

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Al/PVC/PVDC-Blisterpackungen:

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

HDPE-Behältnisse:

In der Originalverpackung aufbewahren. Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (Aluminium/PVC/PVDC) mit Durchdrückfolie.
Tablettenbehältnis (HDPE); Verschluss: versiegelter LDPE-Deckel.

Packungsgrößen:

Blisterpackung (Al/PVC/PVDC): 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 oder 100 Filmtabletten
Tablettenbehältnis: 100 Filmtabletten

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

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. ZULASSUNGSNUMMER

Lercanidipin Actavis 10 mg Filmtabletten: 1-28482
Lercanidipin Actavis 20 mg Filmtabletten: 1-28483

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30.07.2009
Verlängerung der Zulassung: 24.09.2014

10. STAND DER INFORMATION

06.2023

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.