

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lercanidipin ratiopharm 10 mg Filmtabletten
Lercanidipin ratiopharm 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lercanidipin ratiopharm 10 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Lercanidipinhydrochlorid, entsprechend 9,4 mg Lercanidipin.

Lercanidipin ratiopharm 20 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Lercanidipinhydrochlorid, entsprechend 18,8 mg Lercanidipin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Lercanidipin ratiopharm 10 mg Filmtabletten

Gelbe, runde, bikonvexe Filmtablette mit Bruchkerbe auf einer Seite und glatter anderer Seite. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

Lercanidipin ratiopharm 20 mg Filmtabletten

Rosafarbene, runde, bikonvexe Filmtablette mit Bruchkerbe auf einer Seite und glatter anderer 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 ratiopharm ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung von leichtem bis mittelschwerem essenziellem Bluthochdruck.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene orale Dosis beträgt einmal täglich 10 mg und ist **wenigstens 15 Minuten vor einer Mahlzeit** einzunehmen; abhängig vom Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 20 mg erhöht 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 werden können, kann die zusätzliche Gabe von Lercanidipin zur Behandlung mit

einem β - Adrenorezeptorblocker (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 von älteren Patienten besondere Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lercanidipin bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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 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 ist kontraindiziert 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

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

- Das Arzneimittel sollte jeden Tag zur selben Zeit, vorzugsweise am Morgen mindestens 15 Minuten vor dem Frühstück 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 andere Dihydropyridine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes.
- Unbehandelte kongestive Herzinsuffizienz.
- Instabile Angina pectoris oder kürzlich (innerhalb eines Monats) erfolgter Herzinfarkt
- Schwere Leberfunktionsstörung.
- Schwere Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min), einschließlich Dialyse-Patienten
- Gleichzeitige Einnahme mit:
 - starken CYP 3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5),
 - Ciclosporin (siehe Abschnitt 4.5),
 - Grapefruit oder Grapefruitsaft (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sick-Sinus-Syndrom

Lercanidipin sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Sinusknotensyndrom (falls kein Schrittmacher eingesetzt wird).

Linksventrikuläre Funktionsstörung

Obwohl in kontrollierten hämodynamischen Studien keine Beeinträchtigung der Ventrikelfunktion festgestellt wurde, ist bei Patienten mit einer linksventrikulären Funktionsstörung Vorsicht geboten.

Ischämische Herzerkrankung

Es gibt Hinweise darauf, dass einige kurzzeitig wirksame Dihydropyridine mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung einhergehen. Obwohl Lercanidipin Langzeitwirkung hat, ist bei solchen Patienten Vorsicht geboten.

Einige 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 Schweregrad der Anfälle kommen. Vereinzelt ist das Auftreten eines Myokardinfarkts möglich (siehe Abschnitt 4.8).

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist zu Beginn der Behandlung mit besonderer Vorsicht vorzugehen. Obwohl die übliche Dosierung von 10 mg täglich 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 ist kontraindiziert bei Patienten mit schwere Leberfunktionsstörung oder Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min), einschließlich Hämodialysepatienten (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.3).

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, Carbamazepin) und Rifampicin können die Lercanidipin-Plasmaspiegel erniedrigen. Dadurch kann die Wirksamkeit von Lercanidipin geringer sein als erwartet (siehe Abschnitt 4.5).

Alkohol

Der Genuss von Alkohol sollte vermieden werden, weil 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

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

Es ist bekannt, dass Lercanidipin von CYP 3A4-Enzymen metabolisiert wird. Daher können gleichzeitig verabreichte CYP 3A4-Inhibitoren den Metabolismus und die Elimination von Lercanidipin beeinflussen.

Eine Interaktionsstudie mit einem starken CYP 3A4-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).

Die gleichzeitige Verschreibung von Lercanidipin mit CYP 3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Erythromycin, Troleandomycin, Clarithromycin) ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.3).

Ciclosporin

Ciclosporin und Lercanidipin dürfen 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.

Grapefruit oder Grapefruitsaft

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

Wie bei anderen Dihydropyridinen ist Lercanidipin gegen eine Hemmung des Stoffwechsels durch Grapefruitsaft – mit einem hieraus resultierenden Anstieg seiner systemischen Verfügbarkeit und verstärkter hypotensiver Wirkung – empfindlich.

Gleichzeitige Einnahme nicht empfohlen

Induktoren des CYP3A4

Vorsicht ist geboten, wenn Lercanidipin gleichzeitig mit CYP 3A4-Induktoren wie Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin) und Rifampicin verabreicht wird, da die blutdrucksenkende Wirkung von Lercanidipin herabgesetzt werden kann; der Blutdruck sollte häufiger als üblich überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

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

Vorsichtsmaßnahmen inklusive Dosisanpassung

Substrate von CYP3A4

Vorsicht empfiehlt sich, wenn Lercanidipin gleichzeitig mit anderen CYP 3A4-Substraten verschrieben wird, wie Terfenadin, Astemizol, Antiarrhythmika der Klasse III, wie z. B. Amiodaron, Chinidin, Soltalol.

Midazolam

Nach gleichzeitiger oraler Anwendung in einer Dosis von 20 mg mit Midazolam p.o. bei älteren Probanden 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 Midazolamkonzentrationen blieben unverändert.

Metoprolol

Wenn Lercanidipin zusammen mit Metoprolol, einem hauptsächlich über die Leber eliminierten β -Blocker, verabreicht wurde, 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.

Digoxin

Die gleichzeitige Anwendung von 20 mg Lercanidipin bei mit β -Methyldigoxin dauerbehandelten Patienten erbrachte keine Hinweise auf eine pharmakokinetische Interaktion. Jedoch wurde ein mittlerer Anstieg der C_{\max} von Digoxin um 33 % beobachtet, während sich AUC sowie renale Clearance nicht signifikant veränderten. Patienten unter gleichzeitiger Digoxin-Therapie sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Digoxin-Intoxikation beobachtet werden.

Gleichzeitige Gabe mit anderen Arzneimitteln

Fluoxetin

In einer Interaktionsstudie mit Fluoxetin (ein Inhibitor von CYP 2D6 und CYP 3A4), die mit Probanden im Alter von 65 ± 7 Jahren (Durchschnitt \pm Standardabweichung) durchgeführt wurde, konnte keine klinisch relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Lercanidipin festgestellt werden.

Cimetidin

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.

Simvastatin

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 β -Hydroxysäure-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.

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 zur Anwendung von Lercanidipin bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien zeigten keine teratogenen Effekte (siehe Abschnitt 5.3), diese wurden aber mit anderen Dihydropyridinen beobachtet. Lercanidipin wird während der Schwangerschaft und für Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode einsetzen, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist unbekannt, ob Lercanidipin/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Lercanidipin sollte während der Stillzeit 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. Vorsicht ist jedoch geboten, da Schwindel, Schwäche, Ermüdung und selten 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); 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). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die beobachteten Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge des Schweregrades angeführt.

MedDRA System- organklasse	Häufig	Gelegentlich	selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	Schwindel	
Herzerkrankungen	Tachykardie Palpitation		Angina Pectoris	
Gefäßerkrankungen	Flush	Hypotonie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Dyspepsie Nausea Oberabdominale Schmerzen	Erbrechen Diarrhoe	Gingivale Hypertrophie ¹ , trübe Peritonealdialysatflüssigkeit ¹
Leber- und Gallenerkrankungen				Erhöhte Serum Transaminase ¹
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria	Angioödem ¹
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Polyurie	Pollakisurie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	peripheres Ödem	Asthenie Müdigkeit	Brustschmerzen	

¹Nebenwirkungen von Spontanmeldungen in der weltweiten Marktbeobachtung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In Placebo-kontrollierten klinischen Studien war die Inzidenz von peripherem Ödem 0,9% mit Lercanidipin 10-20 mg und 0,83% mit Placebo. In der gesamten Studienpopulation inklusive klinischer Langzeitstudien erreichte die Inzidenz 2%. 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 Patienten mit einer bereits bestehenden Angina pectoris zu einer Zunahme von Häufigkeit, Dauer und Schweregrad der Anfälle kommen. In Einzelfällen ist das Auftreten eines Myokardinfarkts möglich.

Lercanidipin scheint keine negativen Auswirkungen auf den Blutzucker- oder Serum-Lipid-Spiegel zu haben.

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

Nach Markteinführung von Lercanidipin wurden einige Fälle von Überdosierung im Bereich von 30-40 mg bis zu 800 mg Lercanidipin (eingenommen bei Suizidversuch) beschrieben.

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 Hinblick auf die langanhaltende pharmakologische Wirkung von Lercanidipin ist es äußerst wichtig, dass der kardiovaskuläre Status der Patienten mindestens 24 Stunden lang überwacht wird. 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 und hemmt den transmembranösen Calciumeinstrom in den Herzmuskel und die glatte Muskulatur. Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung ist auf eine direkte relaxierende Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur zurückzuführen, wodurch insgesamt der periphere Widerstand herabgesetzt wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

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 asymmetrischen 1,4-Dihydropyridinen hauptsächlich auf dem S-Enantiomer.

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 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 einmal täglich 20 mg und bei 56 % der 25 Patienten mit zweimal 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.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine klinischen Studien durchgeführt.

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 1,2fach 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 des Wirkstoffs aus dem Plasma in Gewebe und Organe erfolgt schnell und ausgeprägt.

Die Serumproteinbindung beträgt über 98 %. Da die Plasmaproteinspiegel bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen herabgesetzt sind, kann der freie Anteil des Arzneimittels erhöht sein.

Biotransformation

Lercanidipin wird extensiv durch CYP 3A4 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 CYP 3A4 und CYP 2D6 wirkt, wenn Konzentrationen zugrunde gelegt werden, die dem 160fachen bzw. 40fachen der Plasmaspitzenkonzentration nach einer Dosis von 20 mg entsprechen.

Außerdem ergaben Interaktionsstudien beim Menschen, dass Lercanidipin die Plasmaspiegel von Midazolam, einem typischen Substrat von CYP 3A4, oder von Metoprolol, einem typischen Substrat von CYP 2D6, nicht beeinflusste. Eine Hemmung der Biotransformation von Wirkstoffen, die durch CYP 3A4 und CYP 2D6 metabolisiert werden, ist daher durch therapeutische Dosen von Lercanidipin 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 dauert die therapeutische Wirksamkeit 24 Stunden an. Nach wiederholter Anwendung wurde keine Kumulation beobachtet.

Linearität/Nicht-Linearität

Nach oraler Anwendung von Lercanidipin zeigen die Plasmaspiegel von Lercanidipin keine direkte Dosislinearität (nicht-lineare Kinetik). Nach 10, 20 oder 40 mg wurden Plasmaspitzenkonzentrationen 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.

Besondere Personengruppen Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lercanidipin waren bei älteren Patienten und Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung vergleichbar mit den im Allgemeinen vorgefundenen Patientenpopulationen. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepflichtigen Patienten fanden sich höhere Plasmaspiegel (um ca. 70 %) des Wirkstoffs. Bei mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist die systemische Bioverfügbarkeit von Lercanidipin wahrscheinlich erhöht, da der Wirkstoff normalerweise größtenteils in der Leber 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.

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

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 Potenzial.

Die Fertilität und die allgemeine Fortpflanzungsfähigkeit 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 Foetalentwicklung.

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 in trächtigen Tieren und der Übergang in die Muttermilch sind nicht untersucht worden.

Die Metaboliten wurden nicht in separaten Toxizitätsstudien untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lercanidipin ratiopharm 10 mg Filmtabletten

Tablettenkern:

Maisstärke
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Mikrokristalline Cellulose
Poloxamer 188
Natriumstearyl fumarat
Macrogol 6000

Filmüberzug:

Hypromellose,
Macrogol 6000,
Gelbes Eisenoxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

Lercanidipin ratiopharm 20 mg Filmtabletten

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Povidon K 30
Natriumstearyl fumarat

Filmüberzug:

Hypromellose
Macrogol 6000
Rotes Eisenoxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

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 Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blister in Faltpackung

Packungsgrößen: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 98, 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMERN

10 mg: 1-28876

20 mg: 1-28877

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Dezember 2009

Datum der Verlängerung der Zulassung: 14. Oktober 2014

10. STAND DER INFORMATION

12.2021

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig