

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lercadip 10 mg Filmtabletten

Lercadip 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Eine 10 mg Filmtablette enthält 30 mg Lactose-Monohydrat.

Eine 20 mg Filmtablette enthält 60 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

10 mg Filmtablette.

Gelbe, runde, bikonvexe Tabletten mit 6,5 mm mit einseitiger Bruchrille. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Filmtablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

20 mg Filmtablette.

Pinkfarbene, runde, bikonvexe Tabletten mit 8,5 mm mit einer Bruchkerbe auf einer Seite. Die Filmtablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lercadip wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung leichter bis mittelschwerer essentieller Hypertonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1-mal täglich 10 mg und ist mindestens 15 Minuten vor einer Mahlzeit einzunehmen. Die Tagesdosis kann je nach Ansprechen des Patienten auf 20 mg erhöht werden.

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

Bei einigen Patienten, die mit einem blutdrucksenkenden Wirkstoff allein nicht ausreichend eingestellt werden können, kann die zusätzliche Anwendung von Lercadip bei Behandlung mit einem Beta-Adrenorezeptorblocker (Atenolol), einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid) oder einem ACE-Hemmer (Captopril oder Enalapril) nützlich sein.

Die Dosiswirkungskurve ist steil und erreicht ein Plateau bei einer Dosis von 20-30 mg. Daher ist es unwahrscheinlich, dass höhere Dosierungen zu einer Wirkungssteigerung führen; wohingegen Nebenwirkungen zunehmen können.

Anwendung bei älteren Patienten

Auch wenn die pharmakokinetischen Daten und die klinische Erfahrung darauf schließen lassen, dass eine Anpassung der Tagesdosis nicht erforderlich ist, ist bei Beginn der Behandlung von älteren Patienten besondere Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

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

Anwendung bei 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 Patienten unter Umständen vertragen wird, ist bei Erhöhung der Tagesdosis auf 20 mg Vorsicht geboten. Da bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen die blutdrucksenkende Wirkung verstärkt sein kann, ist eine Dosisanpassung in Betracht zu ziehen.

Lercadip 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 oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes.
- Unbehandelte Stauungsinsuffizienz.
- Instabile Angina pectoris oder kürzlicher (innerhalb eines Monats) erfolgter Herzinfarkt.
- Schwere Leberfunktionsstörungen.
- Schwere Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min), einschließlich Dialyse-Patienten
- Gleichzeitige Verabreichung von:
 - starken CYP3A4-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 Sick-Sinus-Syndrom (falls kein Schrittmacher eingesetzt wird).

Linksventrikuläre Funktionsstörung

Obwohl hämodynamisch kontrollierte Studien auf keine Beeinträchtigung der Ventrikelfunktion hindeuten, ist bei Patienten mit einer linksventrikulären Funktionsstörung Vorsicht geboten.

Ischämische Herzerkrankung

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

Einige Dihydropyridine können in seltenen Fällen zu Präkordialschmerz oder Angina pectoris führen. Sehr selten kann es bei Patienten mit vorbestehender Angina pectoris zu einer erhöhten Frequenz, Dauer oder Intensität dieser Anfälle kommen. Vereinzelt können auch Fälle von Myokardinfarkt beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Anwendung bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen ist zu Beginn der Behandlung mit besonderer Vorsicht vorzugehen. Obwohl die übliche Dosierung von 10 mg täglich unter Umständen vertragen wird, ist bei Erhöhung auf 20 mg täglich Vorsicht geboten. Die blutdrucksenkende Wirkung kann bei Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung verstärkt sein, sodass folglich eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden soll.

Lercanidipin ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer 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

Induktoren des CYP3A4 wie Antikonvulsiva (z.B. Phenytoin, Carbamazepin) und Rifampicin können den Lercanidipin-Plasmaspiegel senken, so dass die Wirkung von Lercanidipin schwächer als erwartet sein kann (siehe Abschnitt 4.5)

Alkohol

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

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

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

Kinder und Jugendliche

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gegenanzeigen zur gleichzeitigen Einnahme

Inhibitoren von CYP3A4

Lercanidipin wird bekanntlich durch das Enzym CYP3A4 metabolisiert. Folglich können gleichzeitig verabreichte Inhibitoren von CYP3A4 mit dem Metabolismus und der Elimination von Lercanidipin interagieren. In einer Interaktionsstudie mit einem starken Hemmstoff von CYP3A4, Ketoconazol, wurde ein beträchtlicher Anstieg des Plasmaspiegels von Lercanidipin beobachtet (ein 15-facher Anstieg der AUC und ein 8-facher Anstieg der C_{max} beim Einsatz des Eutomer S-Lercanidipin).

Eine gleichzeitige Verabreichung von Lercanidipin mit CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Erythromycin, Troleandomycin, Clarithromycin) ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.3).

Ciclosporin

Ein Anstieg der Plasmaspiegel sowohl von Lercanidipin als auch von Ciclosporin wurde bei gleichzeitiger Gabe beobachtet. In einer Studie mit jungen gesunden Probanden veränderten sich bei Gabe von Ciclosporin 3 Stunden nach Lercanidipin die Plasmaspiegel von Lercanidipin nicht, während die AUC von Ciclosporin um 27% anstieg. Die gemeinsame Anwendung von Lercanidipin mit Ciclosporin führte jedoch zu einem dreifachen Anstieg des Plasmaspiegels von Lercanidipin und einem Anstieg der AUC von Ciclosporin um 21%.

Ciclosporin und Lercanidipin dürfen nicht gemeinsam verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Grapefruit oder Grapefruitsaft

Wie bei anderen Dihydropyridinen reagiert der Stoffwechsel von Lercanidipin empfindlich auf eine Hemmung durch Grapefruit oder Grapefruitsaft, was eine erhöhte systemische Verfügbarkeit und verstärkte blutdrucksenkende Wirkung zur Folge hat. Lercanidipin darf nicht mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Einnahme nicht empfohlen

Induktoren des CYP3A4

Die gleichzeitige Gabe von Lercanidipin und CYP 3A4-Induktoren wie Antikonvulsiva (z.B. Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin) und Rifampicin sollte mit Vorsicht erfolgen, da die blutdrucksenkende Wirkung abgeschwächt sein kann. Der Blutdruck sollte häufiger als üblich kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Bei gleichzeitiger Verschreibung von Lercanidipin mit anderen Substraten von CYP3A4 wie Terfenadin, Astemizol und Antiarrhythmika der Klasse III, wie z.B. Amiodaron, Chinidin, Sotalol ist Vorsicht geboten.

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 gemeinsam mit Metoprolol, einem hauptsächlich über die Leber metabolisierten β -Blocker, gegeben wird, verändert sich die Bioverfügbarkeit von Metoprolol nicht, während sich die von Lercanidipin um 50% reduziert. Dieser Effekt könnte durch eine Reduktion des hepatischen Blutflusses bedingt sein, der durch β -Blocker verursacht wird und daher auch durch andere Wirkstoffe dieses Typs ausgelöst werden kann. Daher kann Lercanidipin sicher mit β -Blockern angewendet werden, wobei jedoch eine Dosisanpassung erforderlich sein kann.

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 wurde kein signifikanter Anstieg der AUC von Lercanidipin beobachtet, während der AUC-Anstieg von Simvastatin 56% und der des aktiven Metaboliten β -Hydroxysäure 28% betrug. Es ist unwahrscheinlich, dass diese Änderungen klinisch relevant sind. Keine Interaktion wird erwartet, wenn Lercanidipin morgens und Simvastatin - wie üblich - abends gegeben werden.

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

Lercadip hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dennoch ist Vorsicht 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 kausalen 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 Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich	Selten	Unbekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensitivität	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	Somnolenz Ohnmacht	
Herzerkrankungen	Tachykardie Palpitation		Angina Pectoris	
Gefäßerkrankungen	Flush	Hypotonie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Dyspepsie Nausea oberabdominale Schmerzen	Erbrechen Diarrhoe	Gingivale Hypertrophie ¹ Peritonealer trüber Ausfluss ¹
Leber- und Gallenerkrankungen				Erhöhte Serum- Transaminase ¹
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag 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	

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 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 Marktbeobachtung 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 negativen 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 voraussichtlich 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 Kalziumkanalblocker mit vorwiegender Gefäßwirkung - Dihydropyridin-Derivate.

ATC-Code: C08CA13

Wirkmechanismus

Lercanidipin ist ein Kalziumantagonist aus der Dihydropyridingruppe und hemmt den transmembranösen Kalziumstrom in den Herzmuskel und die glatten Muskeln. Der Mechanismus der blutdrucksenkenden Wirkung ist auf eine direkte relaxierende Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur zurückzuführen, wodurch der periphere Gesamtwiderstand herabgesetzt wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

Trotz seiner kurzen Plasmahalbwertszeit besitzt Lercanidipin aufgrund seines hohen Membranverteilungskoeffizienten eine verlängerte blutdrucksenkende Wirkung. Es hat wegen seiner hohen vaskulären Selektivität keine negativ inotrope Wirkung.

Da die von Lercadip herbeigeführte Gefäßerweiterung langsam 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 klinischen Studien, die als Basis für die therapeutischen Indikationen durchgeführt wurden, zeigte eine weitere kleine nicht kontrollierte, aber randomisierte Studie an Patienten mit schwerer Hypertonie (mittlerer diastolischer Blutdruck \pm SD $114,5 \pm 3,7$ mmHg), dass sich bei 40% der 25 Patienten mit einmal täglich 20 mg und bei 56% der 25 Patienten mit zweimal täglich 10 mg Lercadip der Blutdruck normalisierte.

In einer Placebo-kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie an Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie führte Lercadip zur Senkung des mittleren systolischen Blutdrucks von initial $172,6 \pm 5,6$ 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

Lercadip wird nach oraler Gabe von 10-20 mg vollständig resorbiert. Etwa 1,5-3 Stunden nach Verabreichung treten mittlere Plasmaspiegelspitzen von $3,30 \pm 2,09$ ng/ml bzw. $7,66 \pm 5,90$ ng/ml auf. Die beiden Enantiomere von Lercanidipin zeigen ein ähnliches Plasmaspiegelprofil: Die Zeit bis zum Erreichen der Plasmaspiegelspitzen ist die gleiche, Plasmaspiegelspitzen und AUC liegen für das S-Enantiomer durchschnittlich um das 1,2-Fache höher und die Eliminationshalbwertszeit der beiden Enantiomere ist im Wesentlichen gleich. Es lässt sich keine *In-vivo*-Interkonversion der Enantiomere beobachten.

Aufgrund des hohen First-Pass-Stoffwechsels beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Lercadip bei Patienten, die Nahrung aufgenommen haben, in etwa 10%. Sie ist bei gesunden Probanden unter nüchternen Bedingungen auf 1/3 reduziert.

Wird Lercanidipinhydrochlorid bis zu 2 Stunden nach einer fettreichen Mahlzeit eingenommen, erhöht sich die orale Verfügbarkeit von Lercanidipin auf das 4-Fache. Infolgedessen ist Lercadip vor den Mahlzeiten einzunehmen.

Verteilung

Die Verteilung des Wirkstoffes vom 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 die freie Fraktion des Arzneimittels erhöht sein.

Biotransformation

Lercadip wird extensiv durch CYP3A4 metabolisiert. In Urin und Fäzes findet sich kein unveränderter Wirkstoff. Er wird vorwiegend in inaktive Metaboliten umgewandelt und zu 50% der Dosis im Urin ausgeschieden.

In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen zeigten, dass Lercanidipin eine geringe Hemmung von CYP3A4 und CYP2D6 bei Konzentrationen aufweist, die um das 160- bzw. 40-Fache höher waren, als die maximale Plasmakonzentration, die nach einer Dosis von 20 mg erreicht wird.

Weiters haben humane Interaktionsstudien gezeigt, dass Lercanidipin die Plasmaspiegel von Midazolam, einem typischen Substrat von CYP3A4 oder von Metoprolol, einem typischen Substrat von CYP2D6 nicht verändert hat. Es wird daher von Lercadip in therapeutischen Dosen keine Hemmung der Biotransformation von Arzneimittel, die über CYP3A4 und CYP2D6 verstoffwechselt werden, erwartet.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt im Wesentlichen durch Biotransformation.

Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt 8-10 Stunden. Die therapeutische Wirksamkeit beträgt aufgrund der hohen Bindung an die Lipidmembran 24 Stunden. Bei wiederholter Verabreichung wurde keine Kumulation beobachtet.

Linearität/Nicht-Linearität

Die orale Gabe von Lercadip 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.

Besondere Personengruppen

Bei älteren Patienten und Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung war die Pharmakokinetik von Lercanidipin vergleichbar mit dem pharmakokinetischen Verhalten in der allgemeinen Patientenpopulation. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialyse-Patienten 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

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.

Pharmakologische Untersuchungen zur Sicherheit an Tieren zeigten mit antihypertensiv wirksamen Dosen keine Wirkungen auf das autonome Nervensystem, das ZNS oder auf die gastrointestinale Funktion.

Die relevanten Wirkungen in Langzeitstudien an Ratten und Hunden standen direkt oder indirekt im Zusammenhang mit den bekannten Wirkungen hoher Dosen von Ca-Antagonisten und spiegelten hauptsächlich eine übersteigerte pharmakodynamische Aktivität wider.

Lercanidipin ist nicht genotoxisch und es gibt keine Hinweise auf ein karzinogenes Risiko.

Die Fertilität und allgemeine Reproduktionsfähigkeit war bei Ratten durch die Behandlung mit Lercanidipin nicht beeinträchtigt.

Es gab keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung bei Ratten und Kaninchen; jedoch verursachten hohe Dosen bei Ratten Prä- und Post-Implantationsverluste sowie eine Verzögerung der fetalen Entwicklung.

Die Verabreichung einer hohen Dosis von Lercanidipinhydrochlorid (12 mg/kg/Tag) während der Wehen verursachte Dystokie.

Die Verteilung von Lercanidipin und/oder seiner Metaboliten bei trächtigen Tieren sowie der Übergang in die Muttermilch wurden nicht untersucht.

Die Metaboliten wurden nicht in eigenen Toxizitätsstudien untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose Monohydrat
mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium
Povidon K30
Magnesiumstearat

Filmüberzug Mischung:

Hypromellose
Talkum
Titaniumdioxid (E 171)
Macrogol 6000
Eisenoxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Opaque-PVC-Blisterpackung.

10 mg Filmtabletten: Packung mit 7, 10, 14, 28 und 30 Filmtabletten*.

20 mg Filmtabletten: Packung mit 7, 14, 28, 35, 42, 50, 56, 98 und 100 Filmtabletten*.

* Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Interpharm ProduktionsgmbH

Effingergasse 21

A-1160 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Lercadip 10 mg Filmtabletten: 1-30937

Lercadip 20 mg Filmtabletten: 1-30938

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14.12.2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.06.2017

10. STAND DER INFORMATION

04.2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig