



### 1. Bezeichnung der Arzneimittel

Carmen® 10 mg  
Filmtabletten  
Carmen® 20 mg  
Filmtabletten

Wirkstoff: Lercanidipinhydrochlorid

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält:  
Lercanidipinhydrochlorid 10 mg  
(entsprechend 9,4 mg Lercanidipin)

1 Filmtablette enthält:  
Lercanidipinhydrochlorid 20 mg  
(entsprechend 18,8 mg Lercanidipin)

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter 6.1.

### 3. Darreichungsform

Carmen® 10 mg:  
Filmtablette  
Gelbe, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

Carmen® 20 mg:  
Filmtablette  
Rosafarbene, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Carmen® ist angezeigt zur Behandlung von leichtem bis mittelschwerem essenziellem Bluthochdruck.

#### 4.2 Dosierung,

##### Art und Dauer der Anwendung

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 Carmen® zur Behandlung mit einem  $\beta$ -Adrenorezeptorenblocker (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.

##### Anwendung bei älteren 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.

##### Anwendung bei Kindern:

Da keine klinischen Erfahrungen bei der Behandlung von Patienten unter 18 Jahren vorliegen, wird derzeit die Anwendung nicht empfohlen.

##### Anwendung bei 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.

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

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Lercanidipin, andere Dihydropyridine oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe 4.6).
- Frauen in gebärfähigem Alter, sofern keine sichere Verhütung erfolgt.
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflustraktes.
- Unbehandelte kongestive Herzinsuffizienz.
- Instabile Angina pectoris.
- Schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen.
- Innerhalb eines Monats nach einem Myokardinfarkt.
- Gleichzeitige Einnahme mit
  - starken CYP-3A4-Inhibitoren (siehe 4.5),
  - Ciclosporin (siehe 4.5),
  - Grapefruitsaft (siehe 4.5).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Sinusknotensyndrom (wenn kein Schrittmacher eingesetzt wurde). Obwohl in kontrollierten hämodynamischen Studien keine Beeinträchtigung der Ventrikelfunktion festgestellt wurde, ist auch bei Patienten mit einer linksventrikulären Funktionsstörung Vorsicht geboten. Es gibt Hinweise darauf, dass einige kurzzeitwirksame Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung einhergehen. Obwohl Carmen® Langzeitwirkung hat, ist bei solchen Patienten Vorsicht geboten.

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. Vereinzelt ist das Auftreten eines Myokardinfarkts möglich (siehe 4.8).

##### Anwendung bei 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 Do-

sierungsschema 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.

Carmen® soll bei Patienten mit schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen (GFR < 30 ml/min) nicht angewendet werden (siehe 4.2).

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

CYP-3A4-Induktoren, wie Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin, Carbamazepin) und Rifampicin, können den Lercanidipin-Plasmaspiegel erniedrigen. Dadurch kann die Wirksamkeit von Carmen® geringer sein als erwartet (siehe 4.5).

Eine Tablette enthält 30 mg Lactose (Carmen® 10 mg) bzw. 60 mg Lactose (Carmen® 20 mg) und sollte daher nicht an Patienten verabreicht werden, die an Lactase-Mangel, Galaktosämie oder Glukose-Galaktose-Malabsorption leiden.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Verschreibung von Carmen® mit CYP-3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Erythromycin, Troleandomycin) sollte vermieden werden (siehe 4.3).

Eine Interaktionsstudie mit einem starken CYP-3A4-Inhibitor, Ketoconazol, hat einen erheblichen Anstieg der Lercanidipin-Plasmaspiegel gezeigt (15fache Erhöhung der AUC sowie 8fache Erhöhung der  $C_{max}$  des Eutomers S-Lercanidipin).

Ciclosporin und Lercanidipin sollten nicht zusammen angewendet werden (siehe 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 Carmen® und Ciclosporin führte jedoch zu einer 3fachen Erhöhung der Lercanidipin-Plasmaspiegel und zu einer um 21 % erhöhten AUC von Ciclosporin.

Lercanidipin soll nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe 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 bei freiwilligen 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 Midazolamkonzentrationen blieben unverändert.

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

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

Wenn Carmen® zusammen mit Metoprolol verabreicht wurde, einem  $\beta$ -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  $\beta$ -Blocker verringerten hepatischen Blutfluss zurückzuführen und kann deshalb auch bei anderen Wirkstoffen dieser Klasse auftreten. Daher kann Lercanidipin mit  $\beta$ -Adrenorezeptorenblockern sicher angewendet werden, jedoch kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

In einer Interaktionsstudie mit Fluoxetin (ein Inhibitor von CYP 2D6 und CYP 3A4), die mit Probanden im Alter von  $65 \pm 7$  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  $\beta$ -Methyldigoxin chronisch behandelten Patienten erbrachte keine Hinweise auf eine pharmakokinetische Interaktion. Bei gesunden Probanden, die nach der Nüchtern-Einnahme 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 Carmen® 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.

MedDRA-Organsystemklasse	Häufigkeit	Preferred terms
Erkrankungen des Immunsystems	sehr selten ( $< 0,01$ %)	Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	selten ( $\geq 0,01$ % – $< 0,1$ %)	Somnolenz
Erkrankungen des Nervensystems	gelegentlich ( $\geq 0,1$ % – $< 1$ %)	Kopfschmerz, Schwindelgefühl
Herzerkrankungen	selten ( $\geq 0,01$ % – $< 0,1$ %) gelegentlich ( $\geq 0,1$ % – $< 1$ %)	Angina pectoris Tachykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	gelegentlich ( $\geq 0,1$ % – $< 1$ %) sehr selten ( $< 0,01$ %)	Hitzegefühl Synkope
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	selten ( $\geq 0,01$ % – $< 0,1$ %)	Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhoe, Abdominalschmerz, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	selten ( $\geq 0,01$ % – $< 0,1$ %)	Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	selten ( $\geq 0,01$ % – $< 0,1$ %)	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	selten ( $\geq 0,01$ % – $< 0,1$ %)	Polyurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	gelegentlich ( $\geq 0,1$ % – $< 1$ %) selten ( $\geq 0,01$ % – $< 0,1$ %)	peripheres Ödem Asthenie, Ermüdung

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

Carmen® wurde gemeinsam mit Diuretika und ACE-Hemmern sicher verabreicht.

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

#### 4.6 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 Carmen® 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 ungefähr 1,8 % der behandelten Patienten traten Nebenwirkungen auf.

Die oben stehende Tabelle zeigt die Häufigkeit von zumindest möglicherweise therapiebedingten Nebenwirkungen, gegliedert nach MedDRA-Organsystemklassen und Häufigkeit (gelegentlich, selten, sehr selten).

Wie der Tabelle zu entnehmen ist, traten in kontrollierten klinischen Studien als häufigste Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, periphere Ödeme, Tachykardie, Palpitationen und Hitzegefühl auf; jeweils bei weniger als 1 % der Patienten.

Nach Markteinführung wurde in Spontanmeldungen von folgenden sehr seltenen ( $< 0,01$  %) Nebenwirkungen berichtet: Gingivahypertrophie, reversible Erhöhungen der Serumspiegel von Lebertransaminasen, Hypotonie, häufigeres Wasserlassen und Brustschmerzen.

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.

#### 4.9 Überdosierung

Nach Markteinführung wurden 3 Fälle von Überdosierung berichtet (150 mg, 280 mg bzw. 800 mg Lercanidipin, eingenommen zum Suizidversuch).

Siehe Tabelle Seite 3.



Wie bei anderen Dihydropyridinen wäre zu erwarten, dass eine Überdosierung zu einer exzessiven Dilatation der peripheren Gefäße mit ausgeprägter Hypotonie und Reflextachykardie führen kann. Bei schwerer Hypotonie, Bradykardie und Bewusstlosigkeit könnte eine kardiovaskuläre Unterstützung nützlich sein, im Falle einer Bradykardie mittels intravenöser Atropin-Gabe.

In Hinblick auf die langanhaltende 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 möglicherweise unwirksam.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:  
Selektive Calciumkanalblocker, mit vorwiegender Gefäßwirkung

ATC-Code: C08CA13

Lercanidipin ist ein Calciumantagonist aus der Dihydropyridingruppe 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. 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 Carmen® 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.

Zusätzlich zu den zur Stützung der therapeutischen Indikationen durchgeführten klinischen Studien wurde in einer weiteren 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 Carmen® der Blutdruck normalisierte. In einer placebo-kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie an Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie führte Carmen® zur Senkung des mittleren systolischen Blutdrucks von 172,6  $\pm$  5,6 mmHg auf 140,2  $\pm$  8,7 mmHg.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Anwendung von 10–20 mg wird Carmen® vollständig resorbiert, und Plasmaspitzenkonzentrationen 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.

Dosis	Symptome	Behandlung	Ausgang
150 mg + unbekannte Menge Alkohol	Somnolenz	Magenspülung, Medizinische Kohle	wiederhergestellt
280 mg + 5,6 mg Moxonidin	kardiogener Schock, schwere myokardiale Ischämie, leichte Niereninsuffizienz	hohe Katecholamin-Dosen, Furosemid, Digitalis, parenterale Plasmaexpander	wiederhergestellt
800 mg	Erbrechen, Hypotonie	Medizinische Kohle, Abführmittel, Dopamin i.v.	wiederhergestellt

Die beiden Enantiomere von Lercanidipin zeigen ein ähnliches Profil der Plasmaspiegel: die Zeit bis zum Erreichen der Plasmaspitzenkonzentration 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 Carmen® 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 4fache, wenn Carmen® bis zu 2 Stunden nach einer fettreichen Mahlzeit eingenommen wird. Daher soll die Einnahme vor den Mahlzeiten erfolgen.

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.

Carmen® 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 Arzneistoffen, die durch CYP 3A4 und CYP 2D6 metabolisiert werden, ist daher durch therapeutische Dosen von Carmen® nicht zu erwarten.

Die Elimination erfolgt hauptsächlich durch Biotransformation. Es wurde eine mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von 8–10 Stunden ermit-

telt; aufgrund der hohen Bindung an die Lipidmembran dauert die therapeutische Wirksamkeit 24 Stunden an. Nach wiederholter Anwendung wurde keine Kumulation beobachtet.

Nach oraler Anwendung von Carmen® 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.

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 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

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 hochdosierten 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 Fötalentwicklung.

# Carmen® 10 mg/20 mg


**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

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

Die Distribution 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

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz

Povidon K 30

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Tablettenüberzug:

Hypromellose

Talkum

Titandioxid (E 171)

Macrogol 6000

Eisen(III)-oxid (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Aluminium/undurchsichtigem PVC

Packungen mit 28 Filmtabletten 

N 1
-----

Packungen mit 50 Filmtabletten 

N 2
-----

Packungen mit 100 Filmtabletten 

N 3
-----

Klinikpackungen mit

280 (10 × 28) Filmtabletten

### 6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine speziellen Hinweise

## 7. Inhaber der Zulassung

BERLIN-CHEMIE AG

Glienicker Weg 125

D-12489 Berlin

Telefon: (030) 6707-0 (Zentrale)

Telefax: (030) 6707-2120

www.berlin-chemie.de

## 8. Zulassungsnummern

Carmen® 10 mg:

48836.00.00

Carmen® 20 mg:

48836.01.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassungen/ Verlängerung der Zulassungen

Carmen® 10 mg:

Datum der Erteilung der Zulassung:

21. 08. 2000

Datum der letzten Verlängerung:

16. 01. 2007

Carmen® 20 mg:

Datum der Erteilung der Zulassung:

07. 04. 2003

Datum der letzten Verlängerung:  
16. 01. 2007

## 10. Stand der Information

März 2008

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin