

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Corifeo® 10 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Eine Filmtablette enthält 30 mg Lactosemonohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Gelbe, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Corifeo ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit leichtem bis mittelschwerem essenziellem Bluthochdruck.

4.2 Dosierung, Art und Dauer 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 Corifeo zur Behandlung mit einem β -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.

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 Wirkung von Corifeo wurde an Kindern unter 18 Jahren nicht untersucht. 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. Corifeo soll bei Patienten mit schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen (GFR < 30 ml/min) nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung des Arzneimittels:

- Die Einnahme sollte bevorzugt am Morgen mindestens 15 Minuten vor dem Frühstück erfolgen
- Dieses Arzneimittel sollte nicht zusammen mit Grapefruitprodukten eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5)

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Lercanidipin, andere Dihydropyridine oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels des Abschnitts 6.1.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Frauen in gebärfähigem Alter, sofern keine sichere Verhütung erfolgt.
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes.
- Unbehandelte kongestive Herzinsuffizienz.
- Instabile Angina pectoris.
- Schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen.
- Innerhalb eines Monats nach einem Myokardinfarkt.
- Gleichzeitige Einnahme mit
 - starken CYP-3A4-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:

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Sinusknotensyndrom (wenn kein Schrittmacher eingesetzt wurde).

Linksventrikuläre Funktionsstörung und ischämische Herzerkrankung:

Obwohl in kontrollierten hämodynamischen Studien keine Beeinträchtigung der Ventrikelkellfunktion 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 Corifeo 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 Abschnitt 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 Dosierungsschema von diesen Patienten-

gruppen 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.

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

CYP-3A4-Induktoren

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirkung von Corifeo wurde bei Kindern nicht untersucht.

Alkohol

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

Lactose

Eine Tablette enthält 30 mg Lactose 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

Interaktionsstudien wurden ausschließlich an Erwachsenen durchgeführt.

Cyp3A4 – Inhibitoren

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 Corifeo mit CYP-3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Erythromycin, Troleandomycin) sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 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

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 Corifeo und Ciclosporin führte jedoch zu einer 3fachen Erhöhung der Lercanidipin-Plasmaspiegel und zu einer 21 % erhöhten AUC von Ciclosporin.

Corifeo® 10 mg Filmtabletten

Grapefruitsaft

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.

Midazolam

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.

Cyp3A4 – Substrate

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

Cyp3A4 – Induktoren

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

Metoprolol

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

Fluoxetina

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.

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.

Digoxin

Die gleichzeitige Anwendung von 20 mg Lercanidipin bei mit β -Methyldigoxin chronisch behandelten Patienten erbrachte keine Hinweise auf eine pharmakokinetische Interaktion. Bei gesunden Probanden, die nach der 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.

Simvastatin

Die wiederholte Anwendung einer Dosis von 20 mg Corifeo 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.

Warfarin

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

Diuretika und ACE-Hemmern

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

Alkohol

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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 Corifeo während der Schwangerschaft nicht verordnet werden und zur Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter nur bei sicherer Kontrazeption eingesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lercanidipin oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene oder den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Corifeo ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Für Lercanidipin liegen keine klinischen Daten vor. Bei einigen Patienten, die mit Calciumantagonisten behandelt wurden, wurde über reversible biochemische Veränderungen im Kopf der Spermatozoen, die eine Befruchtung beeinträchtigen können, berichtet.

In Fällen, bei denen eine wiederholte in vitro-Fertilisation erfolglos ist und bei denen keine andere Erklärung gefunden werden kann, sollte die Möglichkeit des Calciumantagonisten als Ursache in Erwägung gezogen werden.

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

Corifeo hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen. Vorsicht ist jedoch trotzdem geboten, da Schwindel, Schwäche, Ermüdung und selten Somnolenz auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Bei ungefähr 1,8 % der behandelten Patienten traten Nebenwirkungen auf. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Häufigkeit von zumindest möglicherweise therapiebedingten Nebenwirkungen, gegliedert nach MedDRA-Organsystemklassen und Häufigkeit: 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 werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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.

Siehe Tabelle auf Seite 3

Nach Markteinführung wurde in Spontanmeldungen von folgenden sehr seltenen ($< 1/10.000$) 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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

MedDRA Organ Class System	gelegentlich (≥ 1/1,000 to 1/100)	selten (≥ 1/10,000 to < 1/1,000)	sehr selten (< 1/10,000)
Störungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit
Störungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Schläfrigkeit	Synkope
Funktionsstörungen des Herzens	Tachykardie, Palpitation	Angina pectoris	
Funktionsstörungen der Gefäße	Flush		
Störungen des Gastrointestinaltraktes		Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhoe	
Störungen der Haut und ihrer Anhangsorgane		Rash	
Störungen des Muskel- und Skelettsystems		Myalgie	
Störungen der Niere und der ableitenden Harnwege		Polyurie	
Allgemeine Störungen	Periphere Ödeme	Asthenie, Ermüdung	

4.9 Überdosierung

Nach Markteinführung wurden einige Fälle von Überdosierung berichtet (von 40 mg bis 800 mg Lercanidipin, einschließlich Berichte zum Suizidversuch).

Wie bei anderen Dihydropyridinen wäre zu erwarten, dass eine Überdosierung zu einer exzessiven Dilatation der peripheren Gefäße mit ausgeprägter Hypotonie und Reflex-tachykardie führen kann.

Gegenmaßnahmen

Im Fall von schwerer Hypotension, Bradykardie und Bewusstlosigkeit könnte eine kardiiovaskuläre Unterstützung nützlich sein, mit einer intravenösen Gabe von Atropin gegen Bradykardie.

In Hinblick auf die langanhaltende pharmakologische Wirkung von Lercanidipin ist es wichtig, dass der kardiiovaskuläre 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 – Dihydropyridine Derivate

ATC-Code: C08CA13

Wirkmechanismus

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.

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 Corifeo bewirkte Gefäßerweiterung graduell eintritt, wurde bei hypertonen Patienten nur in seltenen Fällen eine akute Hypotonie mit Reflertachykardie beobachtet.

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

Klinische Wirkung und Sicherheit

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 Corifeo und bei 56 % der 25 Patienten mit zweimal täglich 10 mg Corifeo der Blutdruck normalisierte. In einer placebo-kontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie an Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie führte Corifeo zur Senkung des mittleren systolischen Blutdrucks von 172,6 \pm 5,6 mmHg auf 140,2 \pm 8,7 mmHg.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung von 10–20 mg wird Corifeo 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 Corifeo zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen, 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 Corifeo 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

Corifeo 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 Plasmaspitzenpiegel 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 Corifeo 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 Corifeo zeigen die Plasmaspiegel von Lercanidipin keine direkte Dosis-linearität (nicht-lineare Kinetik). Nach 10, 20 oder 40 mg wurden Plasmaspitzenpiegel im Verhältnis 1:3:8 und AUC-Werte im Verhältnis 1:4:18 beobachtet. Dies deutet auf eine progressive Sättigung des First-pass-Metabolismus hin. Demgemäß erhöht sich die Verfügbarkeit bei zunehmender Dosis.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lercanidipin waren bei älteren Patienten und Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung ver-

gleichbar 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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie sowie zum kanzerogenen, mutagenen und teratogenen 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 ergeben. Die relevanten Wirkungen, die in Langzeitstudien an Ratten und Hunden beobachtet wurden, standen direkt oder indirekt in Zusammenhang mit den bekannten Wirkungen von hoch dosierten Calciumantagonisten und äußerten sich vorwiegend in überhöhter pharmakodynamischer Aktivität. Lercanidipin war nicht mutagen, und es gab keine Hinweise auf ein karzinogenes Potential. Die Fertilität und die allgemeine Fortpflanzungsleistung bei Ratten wurden von der Behandlung mit Lercanidipin nicht beeinflusst. Es gab keinen Hinweis auf teratogene Wirkungen bei Ratten und Kaninchen, jedoch führte Lercanidipin bei Ratten in hohen Dosen zu Prä- und Postimplantationsverlusten sowie zu einer Verzögerung der Fötalentwicklung. 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 K30, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Tablettenüberzug:

Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E171), Macrogol 6000, Eisen(III)-oxid (E172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Recordati Pharma GmbH
Eberhard-Finckh-Str. 55
89075 Ulm

Telefon: (0731) 7047-0

Telefax: (0731) 7047-297

24 Stunden-Telefondienst für Notfälle:
(0731) 440 11

8. Zulassungsnummer

Corifeo®: 48835.00.00

9. Datum der Erteilung der/Verlängerung der Zulassung

Corifeo®:

Datum der Erteilung der Zulassung:
16.08.2000

Datum der letzten Verlängerung:
22.01.2007

10. Stand der Information

November 2013

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt