

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Lercanidipin Heumann 10 mg Filmtabletten
Lercanidipin Heumann 20 mg Filmtabletten

2. Quantitative und qualitative Zusammensetzung

Lercanidipin Heumann 10 mg Filmtabletten

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

Lercanidipin Heumann 20 mg Filmtabletten

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Lercanidipin Heumann 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 Heumann 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 Heumann ist angezeigt zur Behandlung von leichtem bis mittelschwerem essentiellen 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.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tablette sollte mit einer ausreichenden Menge an Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) geschluckt werden.

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 -Blocker (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 älterer Patienten besondere Vorsicht geboten.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit wird Lercanidipin Heumann nicht für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen.

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 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 darf 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 Abschnitt 4.6).
- Frauen im gebärfähigen Alter, sofern keine sichere Verhütung erfolgt.
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflustraktes.
- Unbehandelte 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

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Lercanidipin bei Patienten mit Sinusknotensyndrom (falls kein Schrittmacher eingesetzt wurde) angewendet wird. 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 kurzwirksame Dihydropyridine mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung einhergehen. Obwohl Lercanidipin Langzeitwirkung hat, ist bei solchen Patienten Vorsicht geboten.

Lercanidipin kann 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 dieser Anfälle kommen. Vereinzelt ist das Auftreten eines Myokardinfarkts möglich (siehe Abschnitt 4.8).

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 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.

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

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

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

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 Lercanidipin 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 und Lercanidipin sollten 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 3fachen Erhöhung der Lercanidipin-Plasmaspiegel und zu einer um 21 % erhöhten AUC von Ciclosporin.

Lercanidipin soll nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Lercanidipin ist 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 p.o. bei 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 Lercanidipin gleichzeitig mit anderen CYP 3A4-Substraten verschrieben wird, wie Terfenadin, Astemizol, Antiarrhythmika der Klasse III, wie z. B. Amiodaron, Chinidin.

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

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.

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.

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 β -Methyldigoxin dauerbehandelten 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 sich AUC sowie renale Clearance nicht signifikant veränderten. Patienten unter gleichzeitiger Digoxin-Therapie sollten sorgfältig auf Anzeichen einer Digoxin-Intoxikation beobachtet werden.

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.

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

Lercanidipin 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 Abschnitt 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 Lercanidipin während der Schwangerschaft nicht verordnet 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 nachfolgende Tabelle zeigt die Häufigkeit von zumindest möglicherweise therapiebedingten Nebenwirkungen, gegliedert nach MedDRA-Organsystemklassen und Häufigkeit (gelegentlich, selten).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Nach Markteinführung wurde in Spontanmeldungen von folgenden sehr seltenen Nebenwirkungen berichtet: Gingivahypertrophie, reversible Erhöhungen der Serumspiegel von Lebertransaminasen, Hypotonie, häufigeres Wasserlassen und Brustschmerzen.

Lercanidipin kann 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). Der erste Patient ent-

Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen	Selten	Somnolenz
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Kopfschmerz, Schwindelgefühl
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Tachykardie, Palpitationen
	Selten	Angina pectoris
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hitzegefühl
	Sehr selten	Synkope
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Selten	Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhoe, Abdominalschmerz, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten	Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Selten	Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	Polyurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Periphere Ödeme
	Selten	Asthenie, Ermüdung

wickelte Schläfrigkeit; es wurde eine Magen-spülung durchgeführt. Der zweite Patient erlitt einen kardiogenen Schock mit schwerer myokardialer Ischämie und Nierenversagen; er wurde mit hohen Katecholamin-Dosen, Furosemid, Digitalis und parenteralen Plasmaexpandern behandelt. Der dritte Patient übergab sich und entwickelte eine Hypotonie; er wurde mit Aktivkohle, Laxantien und Dopamininfusion behandelt. Alle drei Patienten wurden ohne Spätfolgen wiederhergestellt.

Es 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.

Im Hinblick auf die lang anhaltende 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 Dihydropyridin-Gruppe und hemmt den transmembranösen Calciumstrom 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 Lercanidipin bewirkte Gefäßerweiterung graduell eintritt, wurde bei hypertonen Patienten nur in seltenen Fällen eine akute Hypotonie mit Reflextachykardie beobachtet.

Die antihypertensive Wirkung von Lercanidipin, ein Racemat, beruht hauptsächlich auf dem (S)-Enantiomer.

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-kon-

trollierten, 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.

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 Plasmaspitzenkonzentration und AUC sind im Durchschnitt für das (S)-Enantiomer 1,2fach größer und die Halbwertszeit für die Ausscheidung ist für beide Enantiomere im Wesentlichen die gleiche. 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 %, während sie bei gesunden nüchternen Probanden auf 1/3 dieses Wertes reduziert ist. Die orale Verfügbarkeit von Lercanidipin erhöht sich um das 4fache, 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 Wirkstoffs erhöht sein.

Metabolismus

Lercanidipin wird extensiv durch CYP 3A4 metabolisiert. In Urin und Faeces findet sich kein unveränderter Wirkstoff. Er 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 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.

Lineare/nichtlineare Kinetik

Nach oraler Anwendung von Lercanidipin zeigen die Plasmaspiegel von Lercanidipin keine direkte Dosislinearität (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.

Bestimmte Patientengruppen

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 (um ca. 70 %) höhere Plasmaspiegel des Wirkstoffs. Bei mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist die systemische Bioverfügbarkeit von Lercanidipin wahrscheinlich erhöht, da der Wirkstoff 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 gezeigt.

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 erhöhter pharmakodynamischer Aktivität.

Lercanidipin war nicht genotoxisch, 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 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.

Lercanidipin Heumann 10 mg Filmtabletten

Lercanidipin Heumann 20 mg Filmtabletten

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lercanidipin Heumann 10 mg Filmtabletten

Tablettenkern:

Maisstärke
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
(Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Mikrokristalline Cellulose
Poloxamer 188
Natriumstearyl fumarat (Ph. Eur.)
Macrogol 6.000

Filmüberzug:

Hypromellose (6 mPa · s)
Macrogol 6.000
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Titandioxid (E 171)

Lercanidipin Heumann 20 mg Filmtabletten

Tablettenkern:

Maisstärke
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
(Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Mikrokristalline Cellulose
Povidon K 30
Natriumstearyl fumarat (Ph. Eur.)
Macrogol 6.000

Filmüberzug:

Hypromellose (6 mPa · s)
Macrogol 6.000
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

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

PVC/Alu-Blisterpackungen oder PVC/PVDC/Alu-Blisterpackungen in Umkartons

Packungsgrößen: 28 **N 1**, 50 **N 2**, 100 **N 3** Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassungen

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50 · 90449 Nürnberg
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667
E-Mail: info@heumann.de

8. Zulassungsnummern

Lercanidipin Heumann 10 mg Filmtabletten:

74293.00.00

Lercanidipin Heumann 20 mg Filmtabletten:

74294.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen

25.02.2010

10. Stand der Information

November 2011

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin