

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Lercanidipin-Omniapharm® 10 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 30 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Gelbe, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Lercanidipin-Omniapharm ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit leichtem bis mittelschwerem essenziellem Bluthochdruck.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene orale Dosis beträgt einmal täglich 10 mg und ist mindestens 15 Minuten vor einer Mahlzeit einzunehmen. Abhängig vom Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 20 mg erhöht werden.

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

Bei einigen Patienten, die mit einem einzigen blutdrucksenkenden Wirkstoff nicht ausreichend eingestellt werden können, kann die zusätzliche Gabe von Lercanidipin-Omniapharm 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 Vorsicht geboten.

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

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

Kinder und Jugendliche:

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

- Das Arzneimittel sollte vorzugsweise am Morgen mindestens 15 Minuten vor dem Frühstück eingenommen werden.
- Dieses Arzneimittel darf nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 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 Abschnitt 4.5).
 - Ciclosporin (siehe Abschnitt 4.5).
 - Grapefruit und 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 (ohne Schrittmacher).

Linksventrikuläre Funktionsstörung und ischämische Herzerkrankung

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 Lercanidipin-Omniapharm 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 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-Omniapharm 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 Lercanidipin-Omniapharm geringer sein als erwartet (siehe Abschnitt 4.5).

Alkohol

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

Lactose

Eine Tablette enthält 30 mg Lactose und sollte daher nicht an Patienten verabreicht werden, die an Lapp-Lactase-Mangel, Galaktosämie oder Glukose-Galaktose-Malabsorption leiden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lercanidipin-Omniapharm bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren ist nicht erwiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP-3A4-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 Lercanidipin-Omniapharm 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 (15-fache Erhöhung der AUC und 8-fache Erhöhung der C_{max} für das Eutomer S-Lercanidipin).

Ciclosporin

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 bleiben, wenn Ciclosporin 3 Stunden nach der Lercanidipin-Einnahme gegeben wurde, während die AUC von Ciclosporin um 27 % erhöht war. Die gleichzeitige Gabe von Lercanidipin-Omnipharm und Ciclosporin führte jedoch zu einer 3fachen Erhöhung der Lercanidipin-Plasmaspiegel und zu einer um 21 % erhöhten AUC von Ciclosporin.

Grapefruitsaft

Lercanidipin soll nicht zusammen mit Grapefruit und Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 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.

CYP-3A4-Substrate

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

CYP-3A4-Induktoren

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

Metoprolol

Wenn Lercanidipin-Omnipharm 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.

Fluoxetin

In einer Interaktionsstudie mit Fluoxetin (ein Inhibitor von CYP 2D6 und CYP 3A4), die mit Probanden im Alter von 65 ± 7 Jahren (Durchschnitt \pm Standardabweichung) durchgeführt wurde, 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 Lercanidipin-Omnipharm 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-Hemmer

Lercanidipin-Omnipharm 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 Lercanidipin-Omnipharm 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. Lercanidipin-Omnipharm 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 das Bedienen von Maschinen

Lercanidipin-Omnipharm hat nur einen geringen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es ist jedoch Vorsicht 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 Systemorganklassen (MedDRA) und aufgelistet nach 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 auf Seite 3 zu entnehmen ist, traten in kontrollierten klinischen Studien als häufigste Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Schwindel, periphere Ödeme, Tachykardie, Palpitationen und Hitzegefühl auf; jeweils bei weniger als 1 % der Patienten.

Nach Markteinführung eingegangene Spontanmeldungen sind unter „Häufigkeit nicht bekannt“ eingruppiert.

Manche Dihydropyridine können zu Präkordialschmerzen und Angina pectoris führen. Bei Patienten mit einer bereits bestehenden Angina pectoris kann es 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

MedDRA Systemorganklasse	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Psychiatrische Störungen				
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen	Somnolenz	Synkope	
Herzerkrankungen	Tachykardie, Palpitationen	Angina pectoris		
Gefäßerkrankungen	Hitzegefühl			Hypotension
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit, Dyspepsie, Diarrhoe		Zahnfleischhypertrophie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Polyurie		erhöhte Miktionsfrequenz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem	Asthenie, Ermüdung		Brustschmerzen
Untersuchungen				erhöhte Transaminasen

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.

4.9 Überdosierung

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

Symptome

Wie bei anderen Dihydropyridinen wäre zu erwarten, dass eine Überdosierung zu einer exzessiven Dilatation der peripheren Gefäße mit ausgeprägter Hypotonie und Reflextachykardie führen kann. Symptome, die mit einer Überdosierung assoziiert sind, beinhalten ausgeprägten Blutdruckabfall, Schwindel, Ermüdung und Reflextachykardie. Herzinsuffizienz, Herzinfarkt und akute Niereninsuffizienz könnten auftreten.

Behandlung

In Fällen von schwerer Hypotonie könnte eine kardiovaskuläre Unterstützung nützlich sein.

In 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 – Dihydropyridin-Derivate
ATC-Code: C08CA13

Wirkmechanismus

Lercanidipin ist ein Calciumantagonist aus der Dihydropyridingruppe und hemmt den transmembranösen Calciueinstrom in den Herzmuskel und die glatte Muskulatur. Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung ist auf eine direkte relaxierende Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur zurückzuführen, wodurch insgesamt der periphere Widerstand herabgesetzt wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Da die durch Lercanidipin-Omniapharm bewirkte Gefäßerweiterung graduell eintritt, wurde bei hypertonen Patienten nur in seltenen Fällen eine akute Hypotonie mit Reflextachykardie beobachtet.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 20 mg Lercanidipin-Omniapharm einmal täglich und bei 56 % der 25 Patienten mit 10 mg Lercanidipin-Omniapharm zweimal täglich der Blut-

druck normalisierte. In einer placebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie an Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie führte Lercanidipin-Omniapharm 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-Omniapharm vollständig resorbiert, und Plasmaspitzenpiegel von $3,30 \pm 2,09$ ng/ml bzw. $7,66 \pm 5,90$ ng/ml treten etwa 1,5–3 Stunden nach Verabreichung auf.

Die beiden Enantiomere von Lercanidipin zeigen ein ähnliches Profil der Plasmaspiegel: die Zeit bis zum Erreichen der Plasmaspitzenpiegel und die Halbwertszeit für die Ausscheidung sind für beide Enantiomere gleich, Plasmaspitzenkonzentrationen und AUC sind im Durchschnitt für das (S)-Enantiomer 1,2fach größer. In vivo wurde keine Interkonversion der Enantiomere beobachtet.

Aufgrund des hohen First-pass-Metabolismus beträgt die absolute Bioverfügbarkeit bei Patienten, die Lercanidipin-Omniapharm 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 4-Fache, wenn Lercanidipin-Omniapharm 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 ins Gewebe und Organe erfolgt schnell und ausgeprägt. Die Serumproteinbindung beträgt über 98 %. Da die Plasmaproteinspiegel bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen herabge-

setzt sind, kann der freie Anteil des Arzneimittels erhöht sein.

Biotransformation:

Lercanidipin-Omniapharm 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 160-Fachen bzw. 140-Fachen 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 Lercanidipin-Omniapharm nicht zu erwarten.

Elimination:

Die Elimination erfolgt hauptsächlich durch Biotransformation.

Es wurde eine mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von 8–10 Stunden ermittelt; aufgrund der hohen Bindung an die Lipidmembran dauert die therapeutische Wirksamkeit 24 Stunden an. Nach wiederholter Anwendung wurde keine Kumulation beobachtet.

Linearität/Nicht-Linearität:

Nach oraler Anwendung von Lercanidipin-Omniapharm zeigen die Plasmaspiegel von Lercanidipin keine direkte Dosislinearität (nicht-lineare Kinetik). Nach 10, 20 und 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. Demgegenüber erhöht sich die Verfügbarkeit bei zunehmender Dosis.

Zusätzliche Informationen für besondere 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 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, Genotoxizität, kanzerogenes Potential und Reproduktionstoxizität

lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Pharmakologische Untersuchungen in Tieren haben keine Effekte auf das autonome Nervensystem, das zentrale Nervensystem oder gastrointestinale Funktionen bei anti-hypertensiven Dosierungen gezeigt.

Die relevanten Wirkungen, die bei 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 erhöhter pharmakodynamische 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 Verteilung von Lercanidipin und/oder seinen Metaboliten in trächtigen Tieren und der Übergang in die Muttermilch sind nicht untersucht worden.

Die Metaboliten wurden nicht in separaten Toxizitätsstudien untersucht.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Poly(O-carboxymethyl)stärke Natriumsalz, Povidon K 30, Magnesiumstearat

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, 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**

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. Inhaber der Zulassung

Recordati Pharma GmbH
Eberhard-Finckh-Straße 55
89075 Ulm
Telefon: (0731) 7047-0
Telefax: (0731) 7047-297

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

8. Zulassungsnummer

Lercanidipin-Omniapharm® 10 mg Filmtabletten: 65405.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:

01.12.2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25.03.2011

10. Stand der Information

Juli 2015

11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt