Lercanidipin Actavis 20 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 20 mg Lercanidipinhydrochlorid (entsprechend 18,8 mg Lercanidipin).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat 60 mg
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Lercanidipin Actavis 10 mg Filmtabletten:
Gelbe, runde, bikonvexe Filmtablette mit 6,5 mm Durchmesser, mit Bruchkerbe auf einer Seite und Prägung „L“ auf der anderen Seite.
Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

Lercanidipin Actavis 20 mg Filmtabletten:
Rosarote, runde, bikonvexe Filmtablette mit 8,5 mm Durchmesser, mit Bruchkerbe auf einer Seite und Prägung „L“ auf der anderen 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 Actavis ist angezeigt zur Behandlung der leichten bis mittelschweren essenziellen Hypertonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Art der Anwendung: Zum Einnehmen.
Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 10 mg oral; die Einnahme sollte mindestens 15 Minuten vor einer Mahlzeit erfolgen. Je nach dem individuellen therapeutischen Ansprechen des Patienten kann die Dosis auf 20 mg erhöht werden.
Die Dosiseinstellung sollte langsam und schrittweise erfolgen, da es etwa zwei Wochen dauern kann, bis die maximale blutdrucksenkende Wirkung erreicht ist.
Bei Patienten, deren Blutdruck sich mit einer antihypertensiven Monotherapie nicht befriedigend einstellen lässt, kann die Gabe von Lercanidipin zusätzlich zur Behandlung mit einem Betarezeptorenblocker, einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid) oder einem ACE-Hemmer sinnvoll sein.
Die Dosis-Wirkungs-Kurve verläuft steil und erreicht bei einer Dosis von 20 – 30 mg ein Plateau. Bei höheren Dosierungen verbessert sich die therapeutische Wirkung daher voraussichtlich nicht, jedoch können sich die Nebenwirkungen verstärken.

Ältere Patienten
Eine Anpassung der Tagesdosis ist nach den pharmakokinetischen Daten und der klinischen Erfahrung nicht erforderlich. Dennoch sollte jede Behandlung bei älteren Patienten mit besonderer Vorsicht eingeleitet werden.

Kinder und Jugendliche
Lercanidipin Actavis wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, da keine klinischen Erfahrungen vorliegen.

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist zu Beginn der Behandlung mit besonderer Vorsicht vorzugehen. Die Behandlung anhand des üblichen Dosierungsschemas wird von diesen Patienten offenbar vertragen, jedoch ist bei Erhöhung der Tagesdosis auf 20 mg Vorsicht geboten. Die blutdrucksenkende Wirkung kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen verstärkt sein. Daher ist eine Dosisanpassung zu erwägen.
Lercanidipin wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Patienten mit schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <30 ml/min).

Art der Anwendung
Die Tabletten sollten mindestens 15 Minuten vor einer Mahlzeit mit etwas Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Dihydropyridine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes
- unzureichend behandelte Stauungsinsuffizienz (congestive heart failure)
- instabile Angina pectoris

- innerhalb eines Monats nach einem Myokardinfarkt
- schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
- gleichzeitige Anwendung/Einnahme von:
- starken CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5)
- Ciclosporin (siehe Abschnitt 4.5)
- Grapefruitsaft (siehe Abschnitt 4.5)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Frauen in gebärfähigem Alter, sofern keine zuverlässige Kontrazeption erfolgt

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sinusknotensyndrom

Bei Patienten mit Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom) ist besondere Vorsicht geboten, sofern diese Patienten keinen Schrittmacher tragen. Auch bei Patienten mit linksventrikulären Funktionsstörungen ist Vorsicht geboten, wenngleich in kontrollierten Studien zur Hämodynamik keine Beeinträchtigung der Ventrikelfunktion festgestellt wurde. Einige kurz wirksame Dihydropyridine wurden mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit in Verbindung gebracht. Obwohl Lercanidipin zu den lang wirksamen Calciumkanalblockern gehört, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten.

Angina pectoris

Unter bestimmten Dihydropyridinen kommt es selten zu retrosternalen Schmerzen und Angina pectoris sowie sehr selten bei Patienten mit vorbestehender Angina pectoris zu einer Zunahme von Häufigkeit, Dauer und Schweregrad der pektanginösen Anfälle.

In vereinzelten Fällen kann ein Myokardinfarkt auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Anwendung bei beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion

Bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist zu Beginn der Behandlung mit besonderer Vorsicht vorzugehen. Die Behandlung anhand des üblichen Dosierungsschemas wird von diesen Patienten offenbar vertragen, jedoch ist bei Erhöhung der Tagesdosis auf 20 mg Vorsicht geboten. Die blutdrucksenkende Wirkung kann bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen verstärkt sein. Daher ist eine Dosisanpassung zu erwägen.

Lercanidipin wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Patienten mit schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.2).

Alkohol kann die Wirkung von gefäßerweiternden Antihypertensiva verstärken und sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A4-Induktoren

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

Das Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Metabolische Wechselwirkungen

Lercanidipin wird über das Enzym CYP3A4 metabolisiert. Metabolismus und Elimination von Lercanidipin können daher durch die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren beeinflusst werden.

CYP3A4-Inhibitoren

Lercanidipin sollte nicht gemeinsam mit CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Erythromycin, Troleandomycin) verabreicht werden.

Bei einer Wechselwirkungsstudie mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol zeigte sich ein erheblicher Anstieg des Lercanidipin-Plasmaspiegels mit 15-fach erhöhter AUC sowie 8-fach erhöhter C_{max} des Eutomers S-Lercanidipin.

Nach gleichzeitiger Gabe von Lercanidipin und Ciclosporin wurden erhöhte Plasmaspiegel beider Wirkstoffe beobachtet. Bei einer Studie an jungen, gesunden Probanden wurde nach Gabe von Ciclosporin mit dreistündigem Abstand nach der Lercanidipin-Einnahme der Plasmaspiegel von Lercanidipin nicht beeinflusst, während die AUC von Ciclosporin um 27% zunahm. Dagegen führte die gleichzeitige Gabe von Lercanidipin und Ciclosporin zu einem 3-fachen Anstieg der Lercanidipin-Plasmaspiegel und eine Zunahme der AUC von Ciclosporin um 21%. Ciclosporin und Lercanidipin sollten daher nicht gleichzeitig verabreicht werden.

Wie bei anderen Dihydropyridinen kann auch bei Lercanidipin der Stoffwechsel durch Grapefruitsaft beeinflusst werden. Da durch Hemmung des Lercanidipin-Abbaus die systemische Verfügbarkeit ansteigen und die hypotensive Wirkung verstärkt werden kann, darf Lercanidipin nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

Nach gleichzeitiger oraler Einnahme von 20 mg Lercanidipin mit Midazolam nahm die Resorption von Lercanidipin bei älteren Versuchspersonen um ca. 40% zu, während die Resorptionsgeschwindigkeit verringert war (Zunahme von t_{max} von 1,75 auf 3 Stunden). Die Midazolam-Konzentrationen wurden nicht beeinflusst.

CYP3A4-Induktoren

Vorsicht ist geboten, wenn Lercanidipin gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren wie Antikonvulsiva (z.B. Phenytoin, Carbamazepin) und Rifampicin angewendet wird, da die blutdrucksenkende Wirkung von Lercanidipin in dieser Situation vermindert sein kann. Der Blutdruck sollte daher häufiger als üblich kontrolliert werden.

CYP3A4-Substrate

Bei Gabe von 20 mg Lercanidipin an Patienten, die unter Dauertherapie mit Betamethyldigoxin standen, ergaben sich keine Hinweise auf pharmakokinetische Interaktionen. Dagegen wurde bei gesunden Probanden, die nach Nüchterneinnahme von 20 mg Lercanidipin Digoxin erhielten, ein mittlerer Anstieg der C_{max} von Digoxin um 33% beobachtet, während die AUC sowie die renale Clearance nicht signifikant verändert waren. Patienten unter gleichzeitiger Digoxin-Therapie sollten daher engmaschig auf Anzeichen einer Digitalisintoxikation beobachtet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Cimetidin in einer Tagesdosis von 800 mg führt zu keiner relevanten Änderung der Lercanidipin-Plasmaspiegel. Bei höheren Cimetidin-Dosierungen ist jedoch Vorsicht geboten, da die Bioverfügbarkeit und blutdrucksenkende Wirkung von Lercanidipin verstärkt werden kann.

Bei einer Wechselwirkungsstudie mit Fluoxetin (einem Inhibitor von CYP2D6 und CYP3A4) wurde bei Probanden im Alter von 65 ± 7 Jahren (Mittelwert ± SD) keine klinisch relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Lercanidipin festgestellt.

Eine Nüchterngabe von 20 mg Lercanidipin hatte bei gesunden Probanden keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Warfarin.

Vorsicht empfiehlt sich bei Anwendung von Lercanidipin mit anderen CYP3A4-Substraten wie Terfenadin, Astemizol oder Antiarrhythmika der Klasse III (z.B. Amiodaron, Chinidin).

Alkohol

Alkohol kann die Wirkung von gefäßerweiternden Antihypertensiva verstärken und sollte daher vermieden werden.

Sonstige Wechselwirkungen

Wenn Lercanidipin zusammen mit Metoprolol, einem hauptsächlich hepatisch eliminierten Betablocker, verabreicht wurde, war die Bioverfügbarkeit von Metoprolol unverändert, diejenige von Lercanidipin jedoch um 50% verringert. Ursache dafür ist möglicherweise eine durch die Betablockade bedingte Abnahme der Leberperfusion, so dass der beobachtete Effekt auch bei anderen Wirkstoffen dieser Klasse auftreten könnte. Dementsprechend ist bei gemeinsamer Anwendung von Lercanidipin und Betarezeptorenblockern die Arzneimittelsicherheit nicht beeinträchtigt, jedoch kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Bei wiederholter Gabe von 20 mg Lercanidipin und 40 mg Simvastatin war die AUC von Lercanidipin nicht signifikant verändert, während die AUC von Simvastatin um 56% und die seines aktiven Betahydroxysäure-Metaboliten um 28% zunahm. Eine klinische Relevanz besitzen diese Veränderungen wahrscheinlich nicht. Bei morgendlicher Einnahme von Lercanidipin und abendlicher Einnahme von Simvastatin (wie für diese Arzneimittelgruppe vorgesehen) sind keine Wechselwirkungen zu erwarten.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Lercanidipin bei Schwangeren vor. Aus den präklinischen Daten an Ratten und Kaninchen ergeben sich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen. Die Reproduktionsfähigkeit wurde bei Ratten nicht beeinträchtigt. Da für andere Dihydropyridine im Tierversuch jedoch teratogene Wirkungen festgestellt wurden, sollte Lercanidipin während der Schwangerschaft nicht angewendet und zur Behandlung von gebärfähigen Frauen nur bei wirksamer Kontrazeption eingesetzt werden.

Stillzeit

Es ist davon auszugehen, dass Lercanidipin aufgrund seiner hohen Lipophilie in die Muttermilch übertritt. Daher sollte Lercanidipin Actavis bei stillenden Frauen nicht angewendet werden.

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

Lercanidipin hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dennoch ist Vorsicht geboten, da Schwindel, Schwäche, Ermüdung und selten auch Somnolenz auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien beobachtet oder nach der Zulassung gemeldet:
Sehr häufig: ≥1/10
Häufig: ≥1/100 und <1/10
Gelegentlich: ≥1/1.000 und <1/100
Selten: ≥1/10.000 und <1/1.000
Sehr selten: <1/10.000;
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: Überempfindlichkeit

Psychiatrische Erkrankungen
Selten: Somnolenz

Erkrankungen des Nervensystems
Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schwindelgefühl

Herzerkrankungen
Gelegentlich: Tachykardie, Palpitationen, periphere Ödeme
Selten: Angina pectoris
Sehr selten: Thorakale Schmerzen, Myokardinfarkt, Hypotonie
Unter manchen Dihydropyridinen kann es selten zu retrosternalen Schmerzen und Angina pectoris sowie sehr selten bei Patienten mit vorbestehender Angina pectoris zu einer Zunahme von Häufigkeit, Dauer und Schweregrad der pektanginösen Anfälle kommen.

Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: Flush

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Selten: Dyspepsie, Diarrhö, abdominelle Schmerzen, Erbrechen
Sehr selten: Gingivahyperplasie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Selten: Exanthem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Selten: Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Selten: Polyurie
Sehr selten: Erhöhte Miktionsfrequenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Selten: Asthenie, Fatigue

Psychiatrische Erkrankungen
Selten: Somnolenz

Untersuchungen
Sehr selten: reversibler Anstieg der Serumspiegel hepatischer Transaminasen
Lercanidipin scheint keine negativen Auswirkungen auf Blutzucker- oder Serumlipidspiegel 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Im Rahmen der Nachzulassungsbeobachtung wurden drei Fälle von Überdosierung gemeldet (mit 150 mg, 280 mg bzw. 800 mg Lercanidipin, eingenommen in suizidaler Absicht).

Dosis	***Symptome***	***Behandlung***	***Ausgang***
150 mg + unbekannte Menge Alkohol	Somnolenz	Magenspülung, Aktivkohle	Restitutio
280 mg + 5,6 mg Moxonidin	kardiogener Schock, schwere myokardiale Ischämie, leichte Niereninsuffizienz	hoch dosierte Katecholamine, Furosemid, Digitalis, parenterale	Restitutio

		Plasmaexpander	
800 mg	Erbrechen, Hypotonie	Aktivkohle, Abführmittel, Dopamin i.v.	Restitutio

Bei einer Überdosierung ist von einer exzessiven Dilatation der peripheren Gefäße auszugehen, die zu ausgeprägter Hypotonie und Reflextachykardie führen kann. Bei schwerer Hypotonie, Bradykardie und Bewusstlosigkeit sind supportive kardiovaskuläre Maßnahmen sinnvoll, bei Bradykardie die intravenöse Gabe von Atropin.
In Anbetracht der langen pharmakologischen Wirkungsdauer von Lercanidipin muss die kardiovaskuläre Situation des Patienten nach einer Überdosierung mindestens 24 Stunden lang überwacht werden. Zum therapeutischen Nutzen einer Dialyse liegen keine Daten vor. Wegen der hohen Lipophilie des Wirkstoffs ist vermutlich weder eine Dialyse wirksam noch geben die Plasmaspiegel Aufschluss über die Dauer des Risikozeitraumes.

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. Es hemmt den transmembranösen Calciumeinstrom in die Herzmuskelzellen und die glatte Muskulatur. Die antihypertensive Wirkung beruht auf einer Senkung des totalen peripheren Gefäßwiderstands durch eine direkt relaxierende Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur. Trotz der kurzen pharmakokinetischen Plasmahalbwertszeit zeigt Lercanidipin aufgrund seines hohen Membran-Verteilungskoeffizienten eine lang anhaltende antihypertensive Wirkung. Wegen der hohen Selektivität für die Gefäßmuskulatur verursacht es keine negativ-inotropen Wirkungen.
Da die Vasodilatation unter Lercanidipin allmählich eintritt, wurde bei hypertonen Patienten nur in seltenen Fällen eine akute Hypotonie mit Reflextachykardie beobachtet.
Für die antihypertensive Wirkung ist wie bei den anderen asymmetrischen 1,4-Dihydropyridinen hauptsächlich das (S)-Enantiomer verantwortlich.
Zusätzlich zu den klinischen Studien zur Stützung der therapeutischen Indikation wurde eine weitere unkontrollierte, aber randomisierte Studie an Patienten mit schwerer Hypertonie (mittlerer diastolischer Blutdruck [± SD]: 114,5 ± 3,7 mmHg) durchgeführt, bei der sich der Blutdruck bei 40% der 25 Patienten durch eine Dosis von einmal täglich 20 mg Lercanidipin und bei 56% der 25 Patienten durch zweimal täglich 10 mg Lercanidipin normalisieren ließ. In einer placebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie an Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie ließ sich der mittlere systolische Blutdruck durch Lercanidipin wirksam von 172,6 ± 5,6 mmHg auf 140,2 ± 8,7 mmHg senken.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Einnahme von 10 – 20 mg wird Lercanidipin vollständig resorbiert und die Plasmaspitzenspiegel von 3,30 ± 2,09 (SD) ng/ml bzw. 7,66 ± 5,90 (SD) ng/ml werden etwa 1,5 – 3 Stunden nach Verabreichung erreicht.
Die beiden Enantiomere von Lercanidipin zeigen einen ähnlichen Plasmakonzentrationsverlauf: Die Zeitdauer bis zum Erreichen des Plasmaspitzenspiegels ist gleich, der Plasmaspitzenspiegel und die AUC sind für das (S)-Enantiomer durchschnittlich 1,2-fach größer und die Eliminationshalbwertszeit ist für beide Enantiomere in etwa gleich lang. In vivo wird keine Umwandlung der Enantiomere ineinander beobachtet.
Aufgrund des hohen First-Pass-Metabolismus beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Lercanidipin bei Einnahme mit oder nach einer Mahlzeit etwa 10% und ist bei nüchternen (gesunden) Probanden auf ein Drittel dieses Wertes reduziert.
Nach oraler Anwendung von Lercanidipin ist der Plasmaspiegel nicht direkt proportional zur Dosis (nichtlineare Kinetik). Nach Einnahme von 10, 20 und 40 mg wurden Plasmaspitzenspiegel im Verhältnis 1:3:8 und AUC-Werte im Verhältnis 1:4:18 beobachtet, so dass offenbar eine zunehmende Sättigung des First-Pass-Metabolismus eintritt. Dementsprechend erhöht sich die Bioverfügbarkeit bei zunehmender Dosis.
Bei Einnahme bis zu zwei Stunden nach einer fettreichen Mahlzeit nimmt die orale Verfügbarkeit von Lercanidipin um den Faktor 4 zu. Daher sollte die Einnahme von Lercanidipin Actavis vor einer Mahlzeit erfolgen.
Verteilung
Die Umverteilung aus dem Plasma in die Gewebe und Organe erfolgt schnell und umfassend.
Die Plasmaproteinbindung von Lercanidipin liegt bei über 98%. Da die Plasmaproteinspiegel bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen vermindert sind, kann der freie Anteil des Arzneimittels entsprechend erhöht sein.

Metabolismus
Lercanidipin wird umfassend durch CYP3A4 metabolisiert, so dass sich in Urin und Fäzes keine unveränderte Ausgangssubstanz nachweisen lässt. Es entstehen vorwiegend inaktive Metaboliten, ca. 50% der zugeführten Dosis werden im Urin ausgeschieden.
In-vitro-Untersuchungen an menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass Lercanidipin in 160-facher bzw. 40-facher Konzentration bis zu einem gewissen Grad als CYP3A4- bzw. CYP2D6-Inhibitor wirken kann, diese Konzentrationen sind jedoch höher als die Plasmaspitzenspiegel, die nach einer Dosis von 20 mg erreicht werden.
Zudem ergaben Wechselwirkungsstudien am Menschen, dass die Plasmaspiegel von Midazolam (einem typischen CYP3A4-Substrat) und Metoprolol (einem typischen CYP2D6-Substrat) durch Lercanidipin nicht beeinflusst werden. In therapeutischer Dosierung ist daher keine Hemmung der CYP3A4- oder CYP2D6-vermittelten Biotransformation von Arzneistoffen durch Lercanidipin zu erwarten.
Elimination
Die Elimination erfolgt hauptsächlich durch Biotransformation.
Die rechnerische terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 8 - 10 Stunden; aufgrund der hohen Lipidmembranbindung hält die therapeutische Wirksamkeit jedoch 24 Stunden lang an. Nach wiederholter Gabe wurde keine Akkumulation beobachtet.
Ältere Patienten/Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen
Das pharmakokinetische Verhalten von Lercanidipin bei älteren Patienten und Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung war vergleichbar mit demjenigen bei der Allgemeinbevölkerung. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepflichtigkeit fanden sich (um ca. 70%) erhöhte Plasmaspiegel. Bei mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist die systemische Bioverfügbarkeit wahrscheinlich erhöht, da Lercanidipin üblicherweise ausgiebig hepatisch metabolisiert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
In tierexperimentellen Studien zur Arzneimittelsicherheit zeigten sich unter antihypertensiv wirksamen Dosen keine Wirkungen auf das autonome Nervensystem, das Zentralnervensystem oder die gastrointestinalen Funktionen.
Relevante Wirkungen, die in Langzeitstudien an Ratten und Hunden beobachtet wurden, standen direkt oder indirekt in Zusammenhang mit den bekannten Wirkungen hochdosierter Calciumantagonisten und entsprachen vorwiegend der pharmakodynamischen Wirkung in verstärkter Ausprägung.
Lercanidipin zeigte keine genotoxischen Wirkungen und es gab keine Hinweise auf ein karzinogenes Potenzial.
Fertilität und allgemeine Fortpflanzungsfähigkeit wurden durch Behandlung mit Lercanidipin bei Ratten nicht beeinflusst.
Bei Ratten und Kaninchen ergaben sich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen, jedoch kam es bei Ratten unter hohen Dosen von Lercanidipin zu Prä- und Postimplantationsverlusten sowie zu einer Verzögerung der fetalen Entwicklung.
Die Anwendung von Lercanidipinhydrochlorid in hohen Dosen (12 mg/kg/Tag) während der Wehen bewirkte ein Dystokie.
Zur Verteilung von Lercanidipin und/oder seinen Metaboliten bei trächtigen Tieren und zu deren Übertritt in die Muttermilch wurden keine Studien durchgeführt.
Die Metaboliten wurden nicht in separaten Toxizitätsstudien untersucht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Tablettenkern
Magnesiumstearat,
Povidon,
Carboxymethylstärke-Natrium Typ A,
Lactose-Monohydrat,
Mikrokristalline Cellulose
Lercanidipin Actavis 10 mg Filmtabletten:
Tablettenüberzug:
Macrogol,
Polyvinylalkohol, teilweise hydrolysiert,
Talkum,
Titandioxid (E 171),
Eisenoxid gelb (E 172)
Lercanidipin Actavis 20 mg Filmtabletten:

Tablettenüberzug:
Macrogol
Polyvinylalkohol, teilweise hydrolysiert
Talkum
Titandioxid (E171)
Eisenoxid gelb (E172)
Eisenoxid, rot (E172)

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Al/PVC-Blisterpackungen:
Nicht über 25ºC lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Al/PVDC-Blisterpackungen:
Nicht über 25ºC lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
HDPE-Behältnisse:
Nicht über 25ºC lagern. In der Originalverpackung aufbewahren. Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Blisterpackung (Aluminium/PVC) mit Durchdrückfolie.
Blisterpackung (Aluminium/PVDC) mit Durchdrückfolie.
Tablettenbehältnis (HDPE); Verschluss: versiegelter LDPE-Deckel.
Packungsgrößen:
Blisterpackung (Al/PVC): 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 oder 100 Filmtabletten
Blisterpackung (Al/PVDC): 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 oder 100 Filmtabletten
Tablettenbehältnis: 100 Filmtabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76 - 78
220 Hafnarfjördur
Island

8. Zulassungsnummer
1–28483

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
30. Juli 2009./ 24. September 2014

10. Stand der Information
September 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.