

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lercanidipin AmaroX 10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 10 mg Lercanidipinhydrochlorid (entsprechend 10,139 mg Lercanidipinhydrochlorid-Hemihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 29,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 6,6 mm und der Prägung „3“ und „4“ auf beiden Seiten der Bruchkerbe auf einer Seite der Tablette und „HL“ auf der anderen Seite. 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 AmaroX 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 AmaroX 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 Wirksamkeit von Lercanidipin AmaroX bei Kindern bis zu 18 Jahren ist nicht erwiesen.

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.

Lercanidipin AmaroX ist bei Patienten mit schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen (GFR < 30 ml/min), einschließlich Dialyse-Patienten, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels:

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes.
- Unbehandelte kongestive Herzinsuffizienz.
- Instabile Angina pectoris oder kürzlich (innerhalb eines Monats) aufgetretener Myokardinfarkt.
- Schwere Leberfunktionsstörungen.
- Schwere Nierenfunktionsstörungen (GFR < 30 ml/min) einschließlich Dialyse-Patienten.
- Gleichzeitige Einnahme mit
 - starken CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5),
 - Ciclosporin (siehe Abschnitt 4.5),
 - Grapefruit oder Grapefruitsaft (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sick-Sinus-Syndrom

Bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom (ohne Schrittmacher) sollte Lercanidipin mit Vorsicht verabreicht werden.

Linksventrikuläre Dysfunktion

Obwohl in kontrollierten hämodynamischen Studien keine Beeinträchtigung der Ventrikel-funktion festgestellt wurde, ist bei Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion Vorsicht geboten.

Ischämische Herzerkrankung

Es gibt Hinweise darauf, dass einige kurzwirksame Calciumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung einhergehen. Obwohl Lercanidipin langwirksam ist, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Einige Dihydropyridine können selten zu Präkordialschmerzen oder 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 Nierenfunktionsstörungen ist zu Beginn der Behandlung mit besonderer Vorsicht vorzugehen. Auch wenn die übliche empfohlene Dosis von 10 mg täglich vertragen werden sollte, ist bei Erhöhung der Tagesdosis auf 20 mg Vorsicht geboten. Die blutdrucksenkende Wirkung kann sich bei Patienten mit mittelschweren Leberfunktionsstörungen verstärken, daher sollte eine Dosisanpassung erwogen werden. Lercanidipin ist bei Patienten mit schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörungen (GFR < 30 ml/min), einschließlich Dialyse-Patienten, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Peritonealdialyse

Lercanidipin ist mit der Entwicklung von einem trüben Peritonealdialysat bei Patienten unter Peritonealdialyse in Verbindung gebracht worden. Die Trübung ist durch eine erhöhte Triglyzeridkonzentration im Peritonealdialysat bedingt. Obwohl der Mechanismus unbekannt ist, neigt die Trübung dazu, nach Absetzen von Lercanidipin abzuklingen. Es ist wichtig, diesen Zusammenhang zu erkennen, da ein trübes Peritonealdialysat mit einer infektiösen Peritonitis verwechselt werden und somit zu einer unnötigen Krankenhauseinweisung und empirischer Antibiotikagabe führen kann.

CYP3A4-Induktoren

CYP3A4-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).

Alkohol

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lercanidipin wurde bei Kindern nicht nachgewiesen.

Lercanidipin AmaroX enthält Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Lercanidipin AmaroX nicht einnehmen.

Lercanidipin AmaroX enthält Natrium

Lercanidipin AmaroX enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert

CYP3A4-Inhibitoren

Von Lercanidipin ist bekannt, dass es von CYP3A4-Enzymen metabolisiert wird. Daher können gleichzeitig verabreichte CYP3A4-Inhibitoren den Metabolismus und die Elimination von Lercanidipin beeinflussen. Eine Interaktionsstudie mit einem starken CYP3A4-Inhibitor, Ketoconazol, hat einen erheblichen Anstieg der Lercanidipin-Plasmaspiegel gezeigt (15-Fache Erhöhung der AUC sowie 8-Fache Erhöhung der C_{max} des Eutomers S-Lercanidipin). Die gleichzeitige Verschreibung von Lercanidipin mit CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Erythromycin, Troleandomycin, Clarithromycin) muss vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3)

Ciclosporin

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 und Ciclosporin führte jedoch zu einer 3- Fachen Erhöhung der Lercanidipin-Plasmaspiegel und zu einer um 21 % erhöhten AUC von Ciclosporin. Ciclosporin und Lercanidipin dürfen nicht zusammen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Grapefruit oder Grapefruitsaft

Wie andere Dihydropyridine ist Lercanidipin gegen eine Hemmung des Stoffwechsels durch Grapefruit oder Grapefruitsaft empfindlich. Daraus resultiert ein Anstieg seiner systemischen Verfügbarkeit und eine verstärkte hypotensive Wirkung. Lercanidipin darf nicht zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

CYP3A4-Induktoren

Vorsicht ist geboten, wenn Lercanidipin gleichzeitig mit CYP3A4-Induktoren wie Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin) und Rifampicin verabreicht wird, da die blutdrucksenkende Wirkung von Lercanidipin herabgesetzt werden kann; der Blutdruck sollte häufiger als üblich überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

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

Vorsichtsmaßnahmen einschließlich Dosisanpassung

CYP3A4-Substrate

Vorsicht ist geboten, wenn Lercanidipin gleichzeitig mit anderen CYP3A4-Substraten verschrieben wird, wie Terfenadin, Astemizol oder Antiarrhythmika der Klasse III, wie z. B. Amiodaron, Chinidin oder Sotalol.

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.

Metoprolol

Wenn Lercanidipin 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 13-Adrenorezeptorenblockern sicher angewendet werden, jedoch kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Digoxin

Die gleichzeitige Anwendung von 20 mg Lercanidipin bei mit β -Methyldigoxin chronisch behandelten Patienten erbrachte keine Hinweise auf eine pharmakokinetische Interaktion. Jedoch wurde 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 sorgfältig auf Anzeichen einer Digoxintoxizität beobachtet werden.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Fluoxetin

In einer Interaktionsstudie mit Fluoxetin (ein Inhibitor von CYP2D6 und CYP3A4), 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.

Simvastatin

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 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.

Diuretika und ACE-Hemmer

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

Andere blutdruckbeeinflussende Medikamente

Wie bei allen blutdrucksenkenden Medikamenten kann eine verstärkte blutdrucksenkende Wirkung beobachtet werden, wenn Lercanidipin mit anderen blutdruckbeeinflussenden Medikamenten verabreicht wird, wie Alpha-Blocker für die Behandlung von Symptomen im Harnbereich, trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika. Eine Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung kann hingegen bei gleichzeitiger Anwendung mit Kortikosteroiden beobachtet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Lercanidipin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben keine teratogenen Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3), obwohl diese mit anderen Dihydropyridin-Verbindungen beobachtet wurden. Die Anwendung von Lercanidipin Amarox während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lercanidipin/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Lercanidipin Amarox soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu Lercanidipin vor. Bei einigen mit Kanalblockern behandelten Patienten wurden über reversible biochemische Veränderungen in den Spermatozoenköpfen berichtet, die die Befruchtung beeinflussen können. In Fällen, in denen eine wiederholte künstliche Befruchtung erfolglos war und keine andere Erklärung gefunden wurde, sollte die Möglichkeit des Calciumkanalblockers als Ursache in Erwägung gezogen werden.

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

Lercanidipin Amarox hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Vorsicht ist jedoch geboten, da Schwindelgefühl, Schwäche, Ermüdung und selten Somnolenz auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Lercanidipin wurde bei einer Dosis von 10-20 mg einmal täglich in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Studie (mit 1.200 Patienten, die Lercanidipin und 603 Patienten, die Placebo erhielten) und in aktiv-kontrollierten und nicht-kontrollierten klinischen Langzeitstudien an insgesamt 3.676 Hypertonikern, die Lercanidipin erhielten, ausgewertet.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in klinischen Studien und nach Markteinführung sind: periphere Ödeme, Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Tachykardie und Palpitationen.

Tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind berichtete Nebenwirkungen aus klinischen Studien und weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung, für die ein plausibler kausaler Zusammenhang besteht, nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt: 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 ($< 1/10.000$); Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	

Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl	Somnolenz Synkope	
Herzerkrankungen	Tachykardie Palpitationen		Angina pectoris	
Gefäßerkrankungen	Hitzegefühl	Hypotonie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Dyspepsie Übelkeit Oberbauchschmerzen	Erbrechen Diarrhö	Zahnfleischhypertrophie ¹ Trübes Peritonealeffluat ¹
Leber- und Gallenerkrankungen				Serum-Transaminasen erhöht ¹
Erkrankungen der . Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag Pruritus	Urtikaria	Angioödem ¹
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Polyurie	Pollakisurie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem	Asthenie Ermüdung	Brustkorbschmerzen	

¹ Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen und weltweiten Erfahrungen nach Markteinführung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In placebo-kontrollierten klinischen Studien betrug die Inzidenz peripherer Ödeme 0,9 % mit Lercanidipin 10-20 mg und 0,83 % mit Placebo. Diese Häufigkeit erreichte 2 % der gesamten Studienpopulation einschließlich klinischer Langzeitstudien.

Lercanidipin scheint keine negativen Auswirkungen auf den Blutzucker- oder Serum-Lipid-Spiegel zu haben.

Manche Dihydropyridine können selten zu Präkordialschmerzen oder 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. In Einzelfällen ist das Auftreten eines Myokardinfarkts möglich.

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.

4.9 Überdosierung

Nach Markteinführung von Lercanidipin wurden einige Fälle von Überdosierung, von 30-40 mg bis zu 800 mg, einschließlich Meldungen von Suizidversuchen, berichtet.

Symptome

Wie bei anderen Dihydropyridinen führt eine Lercanidipin-Überdosierung zu einer exzessiven peripheren Vasodilatation mit ausgeprägter Hypotonie und Reflextachykardie. Jedoch kann bei sehr hohen Dosen die periphere Selektivität verloren gehen, was zu einer Bradykardie und einem negativen inotropen Effekt führen kann. Die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Überdosierungen waren Hypotonie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen und Palpitationen.

Maßnahmen

Eine klinisch signifikante Hypotonie erfordert eine aktive kardiovaskuläre Unterstützung, einschließlich einer häufigen Überwachung der Herz- und Atemfunktion, das Hochlagern der Extremitäten und die Beachtung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung. In Hinblick auf die langanhaltende pharmakologische Wirkung von Lercanidipin ist es wichtig, dass der kardiovaskuläre Zustand des betroffenen Patienten mindestens 24 Stunden lang überwacht wird. Da das Arzneimittel eine hohe Proteinbindung aufweist, ist eine Dialyse wahrscheinlich nicht wirksam. Patienten, bei denen eine mäßige bis schwere Vergiftung zu erwarten ist, sollten in einer Umgebung mit Zugang zu intensivmedizinischer Versorgung beobachtet werden.

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 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 Lercanidipin Amarox 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

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Lercanidipin bei einer Dosis von 10-20 mg einmal täglich wurde in einer doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie (mit 1.200 Patienten, die Lercanidipin erhielten, und 603 Patienten, die Placebo erhielten) und in aktiv kontrollierten und unkontrollierten klinischen Langzeitstudien an insgesamt 3.676 hypertensiven Patienten untersucht.

Die meisten klinischen Studien wurden bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer essenzieller Hypertonie (einschließlich ältere und diabetische Patienten) durchgeführt, die Lercanidipin allein oder in Kombination mit ACE-Hemmern, Diuretika oder Betablockern erhielten.

Zusätzlich zu den zur Stützung der therapeutischen Indikationen durchgeführten klinischen Studien wurde in einer weiteren unkontrollierten, aber randomisierten Studie an Patienten mit schwerer Hypertonie (mittlerer diastolischer Blutdruck $\pm$ SD 114,5 $\pm$ 3,7 mmHg) gezeigt, dass sich bei 40 % der 25 Patienten mit einmal täglich 20 mg und bei 56 % der 25 Patienten mit zweimal täglich 10 mg der Blutdruck mit Lercanidipin Amarox normalisierte. In einer placebokontrollierten, randomisierten Doppelblindstudie an Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie führte Lercanidipin Amarox zur Senkung des mittleren systolischen Blutdrucks von 172,6 $\pm$ 5,6 mmHg auf 140,2 $\pm$ 8,7 mmHg.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurde keine klinische Studie durchgeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung von 10-20 mg wird Lercanidipin AmaroX 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 maximalen Plasmakonzentration und die Halbwertszeit für die Ausscheidung sind im Wesentlichen für beide Enantiomere gleich. Die maximale Plasmakonzentration und AUC sind im Durchschnitt für das (S)-Enantiomer 1,2-Fach höher. In vivo wurde keine Interkonversion der Enantiomere beobachtet.

Aufgrund des hohen First-Pass-Metabolismus beträgt die absolute Bioverfügbarkeit bei Patienten, die Lercanidipin AmaroX 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 AmaroX bis zu 2 Stunden nach einer fettreichen Mahlzeit eingenommen wird. Daher soll die Einnahme von Lercanidipin AmaroX vor den Mahlzeiten erfolgen.

Verteilung

Die Verteilung des Wirkstoffs aus dem Plasma in das Gewebe und die Organe erfolgt schnell und ausgeprägt.

Die Serumproteinbindung von Lercanidipin beträgt über 98 %. Da die Plasmaproteinspiegel bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen herabgesetzt sind, kann der freie Anteil des Arzneimittels erhöht sein.

Biotransformation

Lercanidipin AmaroX wird extensiv durch CYP3A4 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 CYP3A4 und CYP2D6 wirkt, wenn Konzentrationen zugrunde gelegt werden, die dem 160-Fachen bzw. 40-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 CYP3A4, oder von Metoprolol, einem typischen Substrat von CYP2D6, nicht beeinflusste. Eine Hemmung der Biotransformation von Arzneistoffen, die durch CYP3A4 und CYP2D6 metabolisiert werden, ist daher durch therapeutische Dosen von Lercanidipin AmaroX 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 AmaroX 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.

Besondere Patientengruppen

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lercanidipin waren bei älteren Patienten und Patienten mit leichten bis mittelschweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen vergleichbar mit den im Allgemeinen vorgefundenen Patientenpopulationen. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen oder Dialyse-Patienten fanden sich höhere Plasmaspiegel (um ca. 70 %). Bei mittelschweren bis schweren

Leberfunktionsstörungen 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 Potenzial und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Sicherheitspharmakologische Studien an Tieren haben keine Wirkungen auf das autonome Nervensystem, das zentrale Nervensystem oder gastrointestinale Funktionen bei antihypertensiven Dosen ergeben.

Die relevanten Wirkungen, die in Langzeitstudien an Ratten und Hunden beobachtet wurden, standen direkt oder indirekt im Zusammenhang mit den bekannten Wirkungen von hochdosierten Calciumantagonisten und äußerten sich vorwiegend in überhöhter pharmakodynamischer Aktivität.

Lercanidipin war nicht mutagen, und es gab keine Hinweise auf ein karzinogenes Potenzial.

Die Fertilität und die allgemeine Fortpflanzungsleistung von 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 (Typ A)

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

Povidon (K-30)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol) (E1203)

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350 (E1521)

Talkum (E553b)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lercanidipin AmaroX Filmtabletten sind als weiße, undurchsichtige PVC/Aclar-Folie und Trockenmittel-Alu-Alu-Blisterpackungen mit 28, 30, 50 und 100 Tabletten erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Amarox Pharma GmbH
Hans-Stießberger-Str. 2 a
85540 Haar
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7005760.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

15.01.2024

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig