

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lercanidipine EG 10 mg filmomhulde tabletten

Lercanidipine EG 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lercanidipine EG 10 mg filmomhulde tabletten

Eén tablet bevat 10 mg lercanidipinehydrochloride als lercanidipinehydrochloridehemihydraat, overeenkomend met 9,4 mg lercanidipine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 36,55 mg lactosemonohydraat.

Lercanidipine EG 20 mg filmomhulde tabletten

Eén tablet bevat 20 mg lercanidipinehydrochloride als lercanidipinehydrochloridehemihydraat, overeenkomend met 18,8 mg lercanidipine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 73,1 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Lercanidipine EG 10 mg filmomhulde tabletten

Gele, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten van 6,5 mm met breukstreep.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

Lercanidipine EG 20 mg filmomhulde tabletten

Roze, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten van 8,1 mm met breukstreep.

De tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lercanidipine EG is aangewezen bij de behandeling van milde tot matige essentiële hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening:

Oraal gebruik

De tablet moet worden ingeslikt met voldoende vloeistof (bijv. een glas water). De aanbevolen dosis bedraagt 10 mg eenmaal daags, minstens 15 minuten voor de maaltijd (bij voorkeur voor het ontbijt); afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan de dosis worden verhoogd tot 20 mg.

Lercanidipine EG 20 mg filmomhulde tabletten

De tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke helften. De overblijvende tablethelft moet uit het licht bewaard worden en ingenomen worden op het tijdstip van inname van de volgende dosis.

De dosisaanpassing dient geleidelijk te verlopen, omdat het ongeveer 2 weken kan duren voordat de maximale antihypertensieve werking is bereikt.

Bepaalde patiënten die niet voldoende reageren op een enkelvoudig antihypertensief middel, kunnen baat hebben bij de toevoeging van lercanidipine aan een behandeling met een bètablokker (atenolol), een diureticum (hydrochloorthiazide), of een ACE-inhibitor (captopril of enalapril).

Gezien de steile dosis-responscurve met een plateau bij doseringen tussen 20 en 30 mg, is het onwaarschijnlijk dat de werkzaamheid nog wordt verhoogd door hogere doseringen, terwijl de bijwerkingen wel kunnen toenemen.

Ouderen

Hoewel uit de farmacokinetische gegevens en de klinische ervaring blijkt dat aanpassing van de dagelijkse dosering niet noodzakelijk is, is extra aandacht in het begin van de behandeling bij ouderen gewenst.

Pediatrische patiënten

Lercanidipine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar wegens onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Gebruik bij patiënten met een nier- of leverdysfunctie

In het begin van de behandeling van patiënten met milde tot matige nier- of leverdysfunctie is speciale aandacht noodzakelijk. Hoewel het normaal aanbevolen doseringsschema verdragen kan worden in deze subgroepen, moet men voorzichtig zijn met een verhoging van de dosis tot 20 mg per dag. Het bloeddrukverlagende effect kan verhoogd zijn bij patiënten met leverstoornissen en bijgevolg dient een aanpassing van de dosering overwogen te worden.

Lercanidipine wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverstoornissen of bij patiënten met ernstige nierstoornissen (glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor dihydropyridines of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij effectieve contraceptie wordt gebruikt
- Obstructie in het uitstroomkanaal van het linkerventrikel
- Onbehandeld congestief hartfalen
- Instabiele angina pectoris
- Ernstige nier- of leverstoornissen

- Binnen 1 maand na een myocardinfarct
- Gelijktijdig gebruik met
 - sterke CYP3A4-inhibitoren (zie rubriek 4.5)
 - ciclosporine (zie rubriek 4.5)
 - pompelmoessap (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden wanneer lercanidipine wordt gebruikt bij patiënten met het sick-sinus syndrome (indien geen pacemaker wordt gebruikt). Hoewel in hemodynamisch gecontroleerd onderzoek werd aangetoond dat de ventrikelfunctie niet verminderd, is voorzichtigheid ook geboden bij patiënten met stoornissen aan het linkerventrikel. Er zijn aanwijzingen dat gebruik van enkele kortwerkende dihydropyridines een verhoogd cardiovasculair risico kan vormen bij patiënten met een ischemische hartziekte. Hoewel lercanidipine een lange werking heeft, dient men voorzichtig te zijn bij deze patiënten.

Sommige dihydropyridines kunnen in zeldzame gevallen precordiale pijn of angina pectoris veroorzaken. In zeer zeldzame gevallen kan bij patiënten met bestaande angina pectoris de frequentie, de duur of de ernst van deze aanvallen toenemen. Geïsoleerde gevallen van myocardinfarct kunnen waargenomen worden (zie 4.8).

Gebruik bij patiënten met een nier- of leverdysfunctie

Bij de start van de behandeling van/bij patiënten met een milde tot matige nier- of leverdysfunctie is speciale aandacht noodzakelijk. Hoewel het normaal aanbevolen doseringsschema verdragen kan worden in deze subgroepen, moet men voorzichtig zijn met een verhoging van de dosis tot 20 mg per dag. Het bloeddrukverlagende effect kan verhoogd zijn bij patiënten met leverstoornissen en bijgevolg dient een aanpassing van de dosering overwogen te worden.

Lercanidipine is niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverstoornissen of bij patiënten met ernstige nierstoornissen (glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min) (zie 4.2).

Gebruik van alcohol dient te worden vermeden, omdat dit het effect van bloedvatverwijdende antihypertensiva kan versterken (zie 4.5).

Inductoren van CYP3A4 zoals anti-epileptica (bijv. fenytoïne, carbamazepine), en rifampicine kunnen de plasmaspiegels van lercanidipine verlagen en daardoor kan de doeltreffendheid van lercanidipine lager zijn dan verwacht (zie 4.5).

Hulpstoffen

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het is bekend dat lercanidipine gemetaboliseerd wordt door het CYP3A4-enzym; bijgevolg kunnen gelijktijdig toegediende inhibitoren en inductoren van CYP3A4 een invloed hebben op het metabolisme en de eliminatie van lercanidipine.

Het gelijktijdig voorschrijven van lercanidipine met CYP3A4-inhibitoren (bijv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, erythromycine en troleandomycine) dient vermeden te worden (zie 4.3).

Een interactiestudie met een sterke CYP3A4-inhibitor, ketoconazol, heeft een belangrijke stijging aangetoond van de plasmaspiegels van lercanidipine (een vijftenvoudige stijging van de AUC en een achtvoudige stijging van de C_{max} van de actieve enantiomeer S-lercanidipine).

Ciclosporine en lercanidipine mogen niet gelijktijdig toegediend worden (zie 4.3).

Verhoogde plasmaconcentraties van zowel lercanidipine als ciclosporine werden waargenomen bij gelijktijdige toediening. Een studie bij jonge gezonde vrijwilligers heeft aangetoond dat, wanneer ciclosporine 3 uur na de inname van lercanidipine werd toegediend, de plasmaconcentraties van lercanidipine niet wijzigden, terwijl de AUC van ciclosporine toenam met 27 %. De gelijktijdige toediening van lercanidipine met ciclosporine gaf echter aanleiding tot een drievoudige toename van de plasmaconcentraties van lercanidipine en een toename van de AUC van ciclosporine met 21 %.

Lercanidipine mag niet gelijktijdig met pompelmoessap ingenomen worden (zie 4.3).

Zoals voor andere dihydropyridines is lercanidipine gevoelig voor remming van het metabolisme door pompelmoessap, met als gevolg een stijging van zijn systemische beschikbaarheid en een versterkt hypotensief effect.

Wanneer een dosis van 20 mg lercanidipine gelijktijdig met midazolam p.o. werd toegediend aan oudere vrijwilligers, was de absorptie van lercanidipine verhoogd (met ongeveer 40 %) en de absorptiesnelheid was verminderd (t_{max} was vertraagd van 1,75 naar 3 uur). De midazolamconcentraties waren niet gewijzigd.

Men dient waakzaam te zijn wanneer lercanidipine gelijktijdig wordt voorgeschreven met andere substraten van CYP3A4, zoals terfenadine, astemizol, klasse III-antiarritmica zoals amiodaron en kinidine.

Bij het tegelijkertijd toedienen van lercanidipine en CYP3A4-inductoren zoals anti-epileptica (bijv. fenytoïne, carbamazepine) en rifampicine is voorzichtigheid geboden omdat het antihypertensieve effect verminderd kan worden. De bloeddruk moet dan ook vaker dan gewoonlijk gecontroleerd worden.

Wanneer lercanidipine gelijktijdig werd toegediend met metoprolol, een bètablokker die voornamelijk door de lever wordt geëlimineerd, bleef de biologische beschikbaarheid van metoprolol ongewijzigd terwijl deze van lercanidipine met 50 % werd verminderd. Dit effect kan te wijten zijn aan de vermindering van de bloeddorstrooming in de lever, veroorzaakt door β -blokkers, en kan dus ook optreden met andere geneesmiddelen van deze klasse. Bijgevolg kan lercanidipine veilig samen met bètablokkers worden toegediend, maar dosisaanpassing kan noodzakelijk zijn.

Een interactiestudie met fluoxetine (een inhibitor van CYP2D6 en CYP3A4), uitgevoerd bij vrijwilligers van 65 ± 7 jaar (gemiddeld \pm s.d.), heeft geen enkele klinisch relevante wijziging aangetoond in de farmacokinetiek van lercanidipine.

Gelijktijdige toediening van 800 mg cimetidine per dag veroorzaakt geen significante veranderingen van de plasmaspiegels van lercanidipine, maar voorzichtigheid is geboden bij hogere doseringen aangezien de biologische beschikbaarheid en het bloeddrukverlagende effect van lercanidipine kunnen toenemen.

Bij gelijktijdige toediening van 20 mg lercanidipine aan patiënten die chronisch worden behandeld met β -methyl digoxine waren er geen tekenen van farmacokinetische interactie. Gezonde vrijwilligers die behandeld werden met digoxine na toediening op de nuchtere maag van 20 mg lercanidipine vertoonden een gemiddelde stijging van 33 % in C_{max} van digoxine, terwijl de AUC en de renale klaring niet significant gewijzigd werden. Patiënten die tegelijkertijd met digoxine worden behandeld, dienen klinisch goed te worden geobserveerd op tekenen van digoxinetoxiciteit.

Wanneer een dosis van 20 mg lercanidipine herhaaldelijk toegediend werd samen met 40 mg simvastatine, was de AUC van lercanidipine niet significant gewijzigd, terwijl de AUC van simvastatine met 56 % steeg en de AUC van zijn actieve metaboliet β -hydroxyzuur met 28 % steeg. Het is onwaarschijnlijk dat dergelijke wijzigingen klinisch relevant zijn. Er wordt geen interactie verwacht wanneer lercanidipine 's morgens toegediend wordt en simvastatine 's avonds, zoals aangewezen voor een dergelijk geneesmiddel.

De gelijktijdige toediening op de nuchtere maag van 20 mg lercanidipine aan gezonde vrijwilligers veranderde de farmacokinetiek van warfarine niet.

Lercanidipine werd zonder probleem toegediend samen met diuretica en ACE-inhibitoren.

Gebruik van alcohol dient te worden vermeden, omdat dit het effect van bloedvatverwijdende antihypertensiva kan versterken (zie 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gegevens met betrekking tot lercanidipine tonen geen teratogeen effect bij de rat en het konijn aan en de voortplantingsfunctie bij de rat was onaangetast. Desondanks, wegens het ontbreken van klinische ervaring met lercanidipine bij zwangerschap en borstvoeding, en omdat andere dihydropyridines teratogeen zijn gebleken bij dieren, mag lercanidipine echter niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap of door vruchtbare vrouwen, tenzij effectieve contraceptie wordt gebruikt. Gezien de hoge lipofiliciteit van lercanidipine is het te verwachten dat het zal uitgescheiden worden in de moedermelk. Het mag dan ook niet worden toegediend aan moeders die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Klinische ervaring met lercanidipine toont aan dat het weinig waarschijnlijk is dat het de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloedt. Voorzichtigheid is echter geboden aangezien duizeligheid, asthenie, vermoeidheid en incidenteel slaperigheid kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

In deze rubriek worden de frequenties van de bijwerkingen als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$; niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bij ongeveer 1,8 % van de behandelde patiënten zijn bijwerkingen opgetreden.

De onderstaande tabel laat de incidentie van de bijwerkingen zien, waarvan de causaliteit op zijn minst mogelijk gerelateerd is. Ze zijn volgens de MedDRA-systeemorgaanclassificatie gegroepeerd en naar frequentie (soms, zelden) gerangschikt.

De meest voorkomende bijwerkingen die tijdens gecontroleerde klinische studies zijn gerapporteerd, zijn hoofdpijn, duizeligheid, perifeer oedeem, tachycardie, hartkloppingen en warmteopwellingen. Deze bijwerkingen komen telkens bij minder dan 1 % van de patiënten voor.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: Hoofdpijn, duizeligheid

Zelden: Slaperigheid

Hartaandoeningen

Soms: Tachycardie, palpitaties

Zelden: Angina pectoris
Sommige dihydropyridines kunnen leiden tot precordiale pijn of angina pectoris.
Zeer zelden: Patiënten met bestaande angina pectoris kunnen ervaren dat de frequentie, de duur of de ernst van de aanvallen toeneemt. Geïsoleerde gevallen van myocardinfarct kunnen waargenomen worden.

Bloedvataandoeningen

Soms: Warmteopwellingen
Zeer zelden: Syncope

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zelden: Misselijkheid, dyspepsie, diarree, buikpijn, braken

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: Huiduitslag

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: Myalgie

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: Polyurie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Perifeer oedeem
Zelden: Asthenie, slaperigheid

Onderzoeken

Lercanidipine lijkt geen nadelig effect te hebben op de bloedsuiker- of serumlipidenwaarden.

In postmarketingervaringen werden in spontane meldingen de volgende bijwerkingen gerapporteerd:

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden: Hypotensie

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer zelden: Gingivale hypertrofie

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden: Frequent urineren

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer zelden: Pijn op de borst

Onderzoeken

Zeer zelden: Omkeerbare stijgingen van de serumspiegels van levertransaminasen

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via FAGG – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.fagg.be.

4.9 Overdosering

Vanuit de post-marketingervaring werden drie gevallen van overdosering gerapporteerd (met respectievelijk 150 mg, 280 mg en 800 mg lercanidipine, ingenomen bij een zelfmoordpoging). De eerste patiënt ontwikkelde slaperigheid. Hij werd behandeld met een maagspoeling. De tweede patiënt ontwikkelde een cardiogene shock met ernstige myocardiale ischemie en milde nierinsufficiëntie. Hij werd met een hoge dosis catecholamines, furosemide, digitalis en parenterale plasma-expanders behandeld. De derde patiënt moest braken en had een lage bloeddruk. Hij werd behandeld met actieve houtskool, een laxermiddel en een dopamine-infuus. In de drie gevallen herstelden de patiënten zonder complicaties.

Er kan verwacht worden dat overdosering leidt tot excessieve perifere vasodilatatie met uitgesproken hypotensie en reflaxtachycardie. In geval van ernstige hypotensie, bradycardie en bewusteloosheid kan cardiovasculaire ondersteuning, met intraveneuze atropine tegen bradycardie, nuttig zijn.

Met het oog op de langdurige farmacologische werking van lercanidipine is het van groot belang dat de cardiovasculaire toestand van de patiënt die een overdosis genomen heeft gedurende minimaal 24 uur wordt gecontroleerd. Er bestaat geen informatie over de waarde van dialyse. Daar het geneesmiddel zeer lipofiel is, is het zeer waarschijnlijk dat de plasmaspiegels geen maatstaf zijn voor de duur van de risicoperiode en is het mogelijk dat dialyse niet effectief is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve calciumkanaalblokker met hoofdzakelijk vasculaire effecten. ATC-code: C08CA13.

Lercanidipine is een calciumantagonist uit de dihydropyridinegroep die de transmembranaire instroom van calcium in de hartspier en in glad spierweefsel verhindert. Het antihypertensieve werkingsmechanisme wordt verklaard door een direct relaxerend effect op de gladde spieren van de vaatwand, waardoor de totale perifere weerstand daalt. Ondanks de korte farmacokinetische plasmahalfwaardetijd heeft lercanidipine een langdurige bloeddrukverlagende activiteit, als gevolg van zijn hoge membraanverdelingscoëfficiënt. Het heeft geen negatief inotropoep effect, dankzij zijn hoge vasculaire selectiviteit.

De vasodilatatie, die wordt veroorzaakt door lercanidipine, treedt geleidelijk in, waardoor een acute hypotensie met reflaxtachycardie zelden werd waargenomen bij hypertensieve patiënten.

Zoals bij andere asymmetrische 1,4-dihydropyridines wordt de antihypertensieve werking van lercanidipine voornamelijk veroorzaakt door de (S)-enantiomeer.

Naast de klinische studies die werden uitgevoerd om de therapeutische indicaties te onderbouwen, toonde een verdere kleine niet-gecontroleerde, maar gerandomiseerde studie bij patiënten met ernstige hypertensie (gemiddelde diastolische bloeddruk \pm SD van $114,5 \pm 3,7$ mmHg) aan dat de bloeddruk bij 40 % van de 25 patiënten was genormaliseerd met een dosis van 20 mg lercanidipine eenmaal per dag en bij 56 % van de 25 patiënten met tweemaal daagse doses van 10 mg lercanidipine. In een dubbelblinde, gerandomiseerde placebogecontroleerde studie bij patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie was lercanidipine effectief in het verlagen van de systolische bloeddruk van een gemiddelde beginwaarde van $172,6 \pm 5,6$ mmHg tot $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lercanidipine wordt volledig geabsorbeerd na orale inname van 10 tot 20 mg en piekplasmaspiegels van respectievelijk $3,30 \text{ ng/ml} \pm 2,09 \text{ s.d.}$ en $7,66 \text{ ng/ml} \pm 5,90 \text{ s.d.}$ worden ongeveer 1,5 tot 3 uur na toediening bereikt.

De twee enantiomeren van lercanidipine vertonen een vergelijkbaar plasmaspiegelprofiel: de t_{\max} is gelijk, de piekplasmaconcentratie en de AUC zijn gemiddeld 1,2 maal hoger voor de (S)-enantiomeer en de eliminatiehalfwaardetijden van beide enantiomeren zijn nagenoeg gelijk. Er is geen *in-vivo*-interconversie van de enantiomeren waargenomen.

Wegens het hoge first-pass metabolisme bedraagt de absolute biologische beschikbaarheid van lercanidipine, oraal toegediend aan patiënten die voedsel ingenomen hadden, ongeveer 10 %, hoewel dit verminderd is tot 1/3 wanneer het wordt toegediend aan gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand.

De orale biologische beschikbaarheid van lercanidipine stijgt met een factor 4 wanneer lercanidipine binnen 2 uur na een maaltijd met een hoog vetgehalte wordt ingenomen. Daarom dient lercanidipine vóór de maaltijd te worden ingenomen.

Distributie

Er vindt een snelle en omvangrijke verdeling vanuit het plasma naar de weefsels en organen plaats.

Meer dan 98 % van lercanidipine wordt aan serumeiwitten gebonden. Aangezien de plasma-eiwitpiegels verlaagd zijn bij patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen, kan de vrije fractie van lercanidipine verhoogd zijn.

Biotransformatie

Lercanidipine wordt op grote schaal gemetaboliseerd door CYP3A4. Onveranderd lercanidipine wordt niet teruggevonden in de urine of faeces. Het wordt voornamelijk omgezet in inactieve metabolieten, en ongeveer 50 % van de toegediende dosis wordt in de urine uitgescheiden.

In-vitro-experimenten met humane levermicrosomen hebben aangetoond dat lercanidipine een zekere graad van inhibitie van CYP3A4 en CYP2D6 vertoont bij concentraties die respectievelijk 160 en 40 maal hoger liggen dan de piekconcentraties die bereikt worden in het plasma na een dosis van 20 mg.

Bovendien toonden interactiestudies bij de mens aan dat lercanidipine de plasmaconcentratie van midazolam, een typisch substraat van CYP3A4, of deze van metoprolol, een typisch substraat van CYP2D6, niet wijzigde. Daarom wordt een inhibitie van de biotransformatie van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden via CYP3A4 en CYP2D6 door lercanidipine niet verwacht bij therapeutische doses.

Eliminatie

De eliminatie geschiedt in hoofdzaak via biotransformatie.

Een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van 8 tot 10 uur werd berekend. De therapeutische werkzaamheid duurt 24 uur, als gevolg van de sterke binding aan de lipidenmembranen. Accumulatie na herhaalde toediening trad niet op.

Lineariteit/non-lineariteit

Orale toediening van lercanidipine leidt tot plasmaspiegels van lercanidipine die niet direct evenredig zijn met de dosering (niet-lineaire kinetiek). Na 10, 20 of 40 mg werden piekplasmaspiegels waargenomen in de verhouding 1:3:8 en oppervlakten onder de plasmaconcentratietijdcurves in de verhouding 1:4:18, wat

wijst op een progressieve verzadiging van het first-pass metabolisme. De biologische beschikbaarheid stijgt dan ook met toenemende dosering.

Kenmerken bij patiënten

Bij oudere patiënten en patiënten met milde tot matige nier- of leverfunctiestoornissen werd aangetoond dat het farmacokinetische gedrag van lercanidipine vergelijkbaar is met dat waargenomen bij de algemene patiëntenpopulatie. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen of dialyseafhankelijke patiënten werden hogere spiegels (ongeveer 70 %) van het middel gevonden. Bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornissen is de systemische biologische beschikbaarheid van lercanidipine waarschijnlijk verhoogd, aangezien het middel normaal uitgebreid in de lever wordt gemetaboliseerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Farmacologisch veiligheidsonderzoek bij proefdieren toonde geen effect op het autonome en centrale zenuwstelsel of op de gastro-intestinale functies in antihypertensieve doseringen.

De relevante effecten die werden waargenomen bij langdurige studies bij ratten en honden waren direct of indirect gerelateerd aan de gekende effecten van hoge doseringen calciumantagonisten, die voornamelijk wijzen op een overmatige farmacodynamische werking.

Lercanidipine was niet genotoxisch en vertoonde geen aanwijzingen voor carcinogeniteit. De vruchtbaarheid en de algemene voortplantingsfunctie bij ratten waren onaantast bij behandeling met lercanidipine.

Er waren geen aanwijzingen voor teratogene effecten bij ratten en konijnen. Hoge doseringen lercanidipine veroorzaakten echter bij ratten pre- en postimplantatieverliezen en vertragingen in de ontwikkeling van de foetus.

Lercanidipinehydrochloride wekte, na toediening van hoge doses (12 mg/kg/dag) tijdens de bevalling, dystocie op.

De verdeling van lercanidipine en/of zijn metabolieten bij drachtige dieren en de uitscheiding ervan in de moedermelk werden niet onderzocht.

De metabolieten werden niet afzonderlijk geëvalueerd in toxiciteitstudies.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Gepregelatiniseerd maïszetmeel
Natriumcroscarmellose
Hypromellose
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Lercanidipine EG 10 mg filmomhulde tabletten

Filmomhulling (Opadry geel):

Hypromellose
Macrogol 8000
Titaandioxide (E 171)

Talk
Ijzeroxide geel (E 172)

Lercanidipine EG 20 mg filmomhulde tabletten
Filmomhulling (Opadry roze):
Hypromellose
Macrogol 8000
Titaandioxide (E 171)
Talk
Ijzeroxide rood (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Lercanidipine EG 10 mg filmomhulde tabletten
3 jaar.

Lercanidipine EG 20 mg filmomhulde tabletten
5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De tabletten bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
De tablethelften uit het licht bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte, opake aluminium/PVC/PVdC-blisterverpakkingen.
Verpakkingsgrootten: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 126 of 154 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN.

Lercanidipine EG 10 mg filmomhulde tabletten: BE358522
Lercanidipine EG 20 mg filmomhulde tabletten: BE358531

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2020.

Datum van herziening van de tekst: 02/2020.