

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lercanidipin Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten

Lercanidipin Sandoz 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg lercanidipinehydrochloride, overeenkomend met 9,4 mg lercanidipine.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 28,5 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg lercanidipinehydrochloride, overeenkomend met 18,8 mg lercanidipine.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 57 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

10 mg filmomhulde tablet:

Gele, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een diameter van 6,5 mm, met een breukgleuf aan de ene en met een 'L' op de andere zijde.

20 mg filmomhulde tablet:

Roze, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een diameter van 8,5 mm, met een breukgleuf aan de ene en met een 'L' op de andere zijde.

De breukgleuf is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lercanidipin Sandoz is geïndiceerd voor de behandeling van milde tot matige essentiële hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen orale dosis bedraagt eenmaal daags 10 mg, ingenomen ten minste 15 minuten voor de maaltijd; afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan de dosering worden verhoogd tot 20 mg.

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

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

Gezien de steile dosisrespons-curve, met een plateau bij doseringen tussen 20 en 30 mg, is het niet waarschijnlijk dat het effect nog wordt verbeterd door hogere doses, terwijl de ongewenste effecten wel toe kunnen nemen.

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van lercanidipine bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Nier- of leverfunctiestoornissen

Speciale aandacht dient te worden geschonken bij de start van de behandeling bij patiënten met milde tot matige nier- of leverfunctiestoornissen. Hoewel het normale aanbevolen doseringsschema verdragen kan worden in deze subgroepen, moet men voorzichtig zijn met een verhoging van de dosis tot 20 mg per dag.

Het bloeddrukverlagend effect kan verhoogd zijn bij patiënten met leverstoornissen en bijgevolg dient een aanpassing van de dosering overwogen te worden.

Lercanidipine is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met ernstige lever- of nierfunctiestoornissen (GFR < 30 ml/min), inclusief patiënten die dialyse ondergaan (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

- Het geneesmiddel dient bij voorkeur 's morgens te worden toegediend, ten minste 15 minuten voor het ontbijt.
- Het geneesmiddel mag niet met grapefruitsap worden toegediend (zie rubriek 4.3 en 4.5).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof 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 linker ventrikel.
- Onbehandeld congestief hartfalen.
- Instabiele angina pectoris.
- Ernstige leverbeschadiging.
- Ernstige nierbeschadiging (GFR < 30 ml/min), inclusief patiënten die dialyse ondergaan.
- Binnen 1 maand na een myocardinfarct.
- Gelijktijdig gebruik met:
 - sterke CYP3A4-inhibitoren (zie rubriek 4.5),
 - ciclosporine (zie rubriek 4.5),
 - pompelmoes of pompelmoessap (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Sick-sinus syndroom

Extra voorzichtigheid is geboden wanneer lercanidipine wordt toegepast bij patiënten met sick-sinus syndroom (die geen pacemaker hebben).

Stoornissen aan het linker ventrikel

Hoewel hemodynamisch gecontroleerd onderzoek geen aantasting van de ventrikelfunctie heeft laten zien, is voorzichtigheid ook geboden bij patiënten met stoornissen aan het linker ventrikel.

Ischemische hartaandoeningen

Er zijn aanwijzingen dat gebruik van enkele kortwerkende dihydropyridines in verband kan worden gebracht met een verhoogd cardiovasculair risico bij patiënten met ischemische hartaandoeningen. Hoewel lercanidipine langwerkend is, dient men voorzichtig te zijn bij dergelijke patiënten.

Sommige dihydropyridines kunnen in zeldzame gevallen precordiale pijn of angina pectoris veroorzaken. In zeer zeldzame gevallen neemt bij patiënten met bestaande angina pectoris de frequentie, de duur of de ernst van deze aanvallen toe.

Geïsoleerde gevallen van myocardinfarct kunnen worden waargenomen (zie rubriek 4.8).

Gebruik bij nier- of leverfunctiestoornissen

Speciale aandacht dient te worden geschonken bij de start van de behandeling bij patiënten met milde tot matige nier- of leverfunctiestoornissen. Hoewel het normale aanbevolen doseringsschema verdragen kan worden in deze subgroepen, moet men voorzichtig zijn met een verhoging van de dosis tot 20 mg per dag.

Het bloeddrukverlagend effect kan verhoogd zijn bij patiënten met leverstoornissen en bijgevolg dient een aanpassing van de dosis overwogen te worden.

Lercanidipine is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met ernstige lever- of nierfunctiestoornissen (GFR < 30 ml/min), inclusief patiënten die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 4.2 en 4.3).

Peritoneale dialyse

Lercanidipine werd geassocieerd met de ontwikkeling van troebel peritoneaal effluent bij patiënten die peritoneale dialyse ondergaan. De troebelheid is het gevolg van een verhoogde triglyceridenconcentratie in het peritoneaal effluent. Hoewel het mechanisme onbekend is, heeft de troebelheid de neiging snel op te lossen na het staken van de behandeling met lercanidipine. Dit is een belangrijke associatie om te herkennen aangezien troebel peritoneaal effluent verkeerdelijk kan worden aanzien als infectieuze peritonitis wat kan leiden tot een onnodige ziekenhuisopname en toediening van antibiotica.

CYP3A4 inductoren

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

Alcohol

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van lercanidipine bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar werden niet aangetoond.

Lercanidipin Sandoz bevat lactose en natrium

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Contra-indicaties van gelijktijdig gebruik

Inhibitoren van CYP3A4

Het is bekend dat lercanidipine gemetaboliseerd wordt door het CYP3A4-enzym, en daardoor kunnen middelen die CYP3A4 inhiberen en gelijktijdig gegeven worden, inwerken op het metabolisme en de eliminatie van lercanidipine.

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

Een interactiestudie met een sterke CYP3A4-inhibitor, ketoconazol, heeft een aanzienlijke toename laten zien van de plasmaspiegels van lercanidipine (een 15-voudige toename van de AUC en een 8-voudige toename van de C_{max} van de actieve enantiomeer S-lercanidipine).

Ciclosporine

Ciclosporine en lercanidipine dienen niet gelijktijdig te worden toegediend (zie rubriek 4.3).

Na gelijktijdige toediening van lercanidipine en ciclosporine werden voor beide verhoogde plasmaspiegels waargenomen. Uit een studie in gezonde jonge vrijwilligers bleek dat wanneer ciclosporine 3 uur na inname van lercanidipine toegediend was, de plasmaspiegels van lercanidipine niet veranderden, terwijl de AUC van ciclosporine toenam met 27%. Het gelijktijdig toedienen van lercanidipine met ciclosporine veroorzaakte echter een 3-voudige toename van de plasmaspiegels van lercanidipine en een toename van de AUC van ciclosporine met 21%.

Pompelmoes en pompelmoessap

Lercanidipine mag niet worden gebruikt met pompelmoes of pompelmoessap (zie rubriek 4.3).

Zoals ook voor andere dihydropyridines geldt, is lercanidipine gevoelig voor inhibitie van het metabolisme door grapefruitsap, met als gevolg een stijging van de systemische beschikbaarheid en een versterkt hypotensief effect.

Voorzorgsmaatregelen inclusief dosisaanpassing

Midazolam

Bij gelijktijdige toediening van een dosis van 20 mg met midazolam oraal aan oudere vrijwilligers, nam de absorptie van lercanidipine toe (met ongeveer 40%) en de absorptiesnelheid nam af (t_{max} was uitgesteld van 1,75 tot 3 uur). Midazolamconcentraties veranderden niet.

Substraten van CYP3A4

Voorzichtigheid is geboden als lercanidipine gelijktijdig wordt toegediend met andere substraten van CYP3A4, b.v. terfenadine, astemizol, klasse III-anti-aritmica zoals amiodaron, of kinidine en sotalol.

Digoxine

Gelijktijdige toediening van 20 mg lercanidipine bij patiënten die langdurig worden behandeld met β -methyl digoxine leverde geen aanwijzingen van farmacokinetische interactie. Bij gezonde vrijwilligers die behandeld werden met digoxine na een dosering van 20 mg lercanidipine in nuchtere toestand was een gemiddelde toename van 33% van de C_{max} van digoxine te zien, terwijl de AUC en de renale klaring niet significant veranderden. Patiënten die tegelijkertijd met digoxine worden behandeld, dienen klinisch goed te worden geobserveerd op tekenen van digoxinetoxiciteit.

Metoprolol

Wanneer lercanidipine werd toegediend in combinatie met metoprolol, een β -blokker die voornamelijk door de lever geëlimineerd wordt, veranderde de biologische beschikbaarheid van metoprolol niet, terwijl die van lercanidipine afnam met 50%. Dit effect kan het gevolg zijn van de reductie van de hepatische bloedstroom veroorzaakt door β -blokkers, en kan dus ook voorkomen bij andere geneesmiddelen uit deze klasse. Dit betekent dat lercanidipine veilig tegelijk met β -adrenoceptor blokkerende geneesmiddelen kan worden toegediend, maar dat dosisaanpassing nodig kan zijn.

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen

Inductoren van CYP3A4

Er is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van lercanidipine met CYP3A4-inductoren als anti-epileptica (bijv. fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine) en rifampicine, aangezien de bloeddrukverlagende werking kan worden beperkt, en de bloeddruk dient vaker dan gebruikelijk te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Alcohol

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

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Fluoxetine

Uit een interactiestudie met fluoxetine (een inhibitor van CYP2D6 en CYP3A4) uitgevoerd bij vrijwilligers in de leeftijd van 65 ± 7 jaar (gemiddelde \pm s.d.), is gebleken dat er geen klinisch relevante verandering optrad in de farmacokinetiek van lercanidipine.

Cimetidine

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

Simvastatine

Bij een herhaaldelijke gelijktijdige toediening van een dosis van 20 mg lercanidipine met 40 mg simvastatine werd de AUC van lercanidipine niet significant beïnvloed, terwijl de AUC van simvastatine toenam met 56% en die van zijn actieve metaboliet β -hydroxyzuur met 28%. Het is onwaarschijnlijk dat dergelijke veranderingen klinisch relevant zijn. Wanneer lercanidipine 's morgens toegediend wordt en simvastatine 's avonds, zoals aangegeven is voor dergelijk geneesmiddel, is geen interactie te verwachten.

Warfarine

Gelijktijdige toediening van 20 mg lercanidipine aan gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand veranderde de farmacokinetiek van warfarine niet.

Diuretica en ACE-inhibitoren

Gelijktijdig gebruik van lercanidipine met diuretica en ACE-inhibitoren is veilig gebleken.

Andere geneesmiddelen die de bloeddruk beïnvloeden

Zoals voor alle antihypertensiva geldt, kunnen toegenomen hypotensieve effecten optreden wanneer lercanidipine wordt toegediend met andere geneesmiddelen die de bloeddruk beïnvloeden, zoals alfablokkers voor de behandeling van urinaire symptomen, tricyclische antidepressiva, neuroleptica. Daarentegen kan een afname van het hypotensieve effect worden waargenomen bij gelijktijdig gebruik met corticosteroiden.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van lercanidipine bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij dieren heeft geen teratogene effecten aangetoond (zie rubriek 5.3), maar deze effecten zijn wel waargenomen bij andere dihydropyridine stoffen. Lercanidipine wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap noch

bij vrouwen op vruchtbare leeftijd.

Borstvoeding

Het is niet bekend of lercanidipine/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Lercanidipine is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het effect van lercanidipine op de vruchtbaarheid. Bij sommige patiënten die kanaalblockers gebruikten, zijn reversibele biochemische veranderingen in de kop van zaadcellen gemeld die de fecundatie kunnen verstoren. In gevallen waarbij herhaaldelijke *in-vitro* fertilisatie onsuccesvol is en daarvoor geen andere verklaring te vinden is, dient het gebruik van calciumkanaalblockers als mogelijke oorzaak te worden overwogen.

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

Lercanidipine heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter voorzichtigheid is geboden, omdat zich duizeligheid, krachteloosheid, vermoeidheid en in zeldzame gevallen slaperigheid kunnen voordoen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van lercanidipine bij een dosis van 10-20 mg eenmaal daags werd geëvalueerd in dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies (met 1.200 patiënten die lercanidipine kregen en 603 patiënten die placebo ontvingen) en in actief gecontroleerde en ongecontroleerde langetermijn klinische studies op een totaal van 3.676 patiënten met hypertensie die lercanidipine kregen. De meest gemelde bijwerkingen in klinische studies en postmarketingervaring zijn: perifeer oedeem, hoofdpijn, overmatig blozen, tachycardie en hartkloppingen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de onderstaande tabel worden de bijwerkingen opgelijst die in de klinische studies en tijdens wereldwijde postmarketingervaring zijn gemeld en waarvan redelijkerwijs kan worden aangenomen dat er een causale relatie bestaat met het gebruikte geneesmiddel. Deze bijwerkingen zijn gegroepeerd op basis van de systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA en geordend naar frequentie: 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). Binnen elke frequentie categorie zijn de waargenomen bijwerkingen geordend op basis van afnemende ernst.

MedDRA-systeem-/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteem- andoeningen			Overgevoeligheid	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Slaperigheid, syncope	
Hartaandoeningen	Tachycardie, hartkloppingen		Angina pectoris	

MedDRA-systeem-/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Blozen	Hypotensie		
Maag-darmstelselaandoeningen		Dyspepsie, misselijkheid, buikpijn	Diarree, braken	Gingivale hypertrofie ¹ Peritoneale troebele uitloopvloeistof ¹
Lever- en galaandoeningen				Serum transaminase verhoogd ¹
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, pruritis	Urticaria	Angio-oedeem ¹
Skeletspierstelsel - en bindweefselaandoeningen		Spierpijn		
Nier- en urinewegaandoeningen		Polyurie	Pollakisurie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen	Perifeer oedeem	Asthenie, vermoeidheid	Borstkaspijn	

¹bijwerkingen van spontane meldingen in de wereldwijde post-marketing

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In placebogecontroleerde klinische studies was de incidentie van perifeer oedeem 0,9% bij lercanidipine 10-20 mg en 0,83% bij placebo. De frequentie liep op tot 2% in de algehele studiepoulatie waarin ook de langetermijn klinische studies werden geïnccludeerd.

Lercanidipine lijkt geen nadelige invloed te hebben op de bloedsuiker of serumlipidenspiegels.

Sommige dihydropyridines kunnen in zeldzame gevallen leiden tot precordiale pijn of angina pectoris. In zeer zeldzame gevallen kunnen patiënten met een bestaande angina pectoris een toename van de frequentie, de duur of de ernst van die aanvallen vertonen.

Er kunnen geïsoleerde gevallen van myocardinfarct worden waargenomen.

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Postbus 97
B-1000 Brussel - Madou
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Vanuit post-marketing ervaring zijn enkele gevallen van overdosering gerapporteerd (gebruik van 30-40 tot 800 mg lercanidipine, met inbegrip van gerapporteerde zelfmoordpogingen).

Symptomen

Net als bij andere dihydropyridines, kan overdosis met lercanidipine leiden tot excessieve perifere vaatverwijding met uitgesproken hypotensie en reflex tachycardie. Bij zeer hoge doses kan de perifere selectiviteit echter verloren gaan, wat leidt tot bradycardie en een negatief inotropo effect. De meest voorkomende bijwerkingen geassocieerd met gevallen van overdosering zijn hypotensie, duizeligheid, hoofdpijn en hartkloppingen.

Management

Klinisch significante hypotensie vereist actieve cardiovasculaire ondersteuning, waaronder frequente monitoring van de cardiale en respiratoire functies, elevatie van de extremiteiten en aandacht voor circulerend vochtvolume en urineproductie. Met het oog op de langdurige farmacologische werking van lercanidipine is het van essentieel belang dat de cardiovasculaire toestand van de patiënt gedurende minimaal 24 uur wordt opgevolgd. Omdat het product een hoge eiwitbinding heeft, is dialyse waarschijnlijk niet effectief. Het is verwacht dat patiënten met een matige tot ernstige intoxicatie opgenomen worden ter observatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve calcium instroomblokkerende middelen met voornamelijk vasculaire effecten - Dihydropyridinederivaten.
ATC-code: C08CA13.

Werkingsmechanisme

Lercanidipine is een calciumantagonist uit de dihydropyridinegroep die de instroom van calcium door het membraan in de hartspier en in glad spierweefsel inhibeert. Het bloeddrukverlagende werkingsmechanisme komt voort uit een direct relaxerend effect op de gladde spieren van de vaatwand, waardoor de totale perifere weerstand daalt.

Farmacodynamische effecten

Ondanks de korte farmacokinetische plasmahalfwaardetijd heeft lercanidipine een langdurige bloeddrukverlagende werking als gevolg van zijn hoge membraanverdelingscoëfficiënt, en heeft het dankzij de hoge vasculaire selectiviteit geen negatief inotropo effect.

Omdat de vasodilatatie die wordt veroorzaakt door lercanidipine geleidelijk inzet, doet zich bij hypertensieve patiënten zelden acute hypotensie met reflex tachycardie voor.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische werkzaamheid en veiligheid van lercanidipine bij een dosis van 10-20 mg eenmaal daags werd geëvalueerd in dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies (met 1.200 patiënten die lercanidipine kregen en 603 patiënten die placebo kregen) en in actief gecontroleerde en niet-gecontroleerde lange termijn klinische studies bij een totaal van 3.676 hypertensiepatiënten. De meeste klinische studies werden uitgevoerd bij patiënten met lichte tot matige essentiële hypertensie (inclusief ouderen en diabetische patiënten), die lercanidipine alleen of in combinatie met ACE-inhibitoren, diuretica of bètablokkers ontvingen.

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

Er werden geen klinische studies uitgevoerd bij de pediatrie populatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

De twee enantiomeren van lercanidipine vertonen een vergelijkbaar plasmaspiegelprofiel: de tijd nodig om piekplasmaconcentratie te bereiken 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.

Als gevolg van het hoge first-pass metabolisme is de absolute biologische beschikbaarheid van lercanidipine, oraal toegediend aan niet-nuchtere patiënten ongeveer 10%, hoewel dit gereduceerd wordt tot 1/3 wanneer toegediend aan gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand.

De orale beschikbaarheid van lercanidipine stijgt met een factor 4 wanneer lercanidipine binnen 2 uur na een maaltijd met een hoog vetgehalte wordt ingenomen. Lercanidipine dient dan ook voor de maaltijd te worden ingenomen.

Distributie

De distributie vanuit plasma naar weefsels en organen is snel en extensief.

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

Biotransformatie

Lercanidipine wordt extensief gemetaboliseerd door CYP3A4; het actieve bestanddeel wordt niet ongewijzigd in urine of feces aangetroffen. Het wordt voornamelijk omgezet in inactieve metabolieten, en ongeveer 50% van de dosis wordt met de urine uitgescheiden.

In vitro experimenten met humane levermicrosomen hebben laten zien dat lercanidipine CYP3A4 en CYP2D6 in enige mate inhibeert, in concentraties die respectievelijk 160 en 40 maal hoger zijn dan de piekconcentraties die bereikt worden in het plasma na een dosis van 20 mg.

Daarnaast bleek uit interactiestudies bij mensen dat lercanidipine de plasmaspiegels van midazolam, een referentiesubstraat voor CYP3A4, of van metoprolol, een referentiesubstraat voor CYP2D6, niet veranderde. Op grond hiervan wordt er bij therapeutische doses geen inhibitie verwacht van de biotransformatie van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 en CYP2D6.

Eliminatie

De eliminatie geschiedt in hoofdzaak via biotransformatie.

Er is een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van 8-10 uur berekend en de therapeutische werkzaamheid houdt 24 uur aan als gevolg van de sterke binding aan de lipidenmembranen. Er werd geen accumulatie gezien na herhaalde toediening.

Lineariteit/non-lineariteit

Orale toediening van lercanidipine leidt tot plasmaspiegels van lercanidipine die niet direct evenredig zijn met de dosering (non-lineaire kinetiek). Na 10, 20 of 40 mg zijn piekplasmaconcentraties waargenomen in de verhouding 1:3:8 en oppervlakten onder de plasmaconcentratie-tijdcurves in de verhouding 1:4:18, wat wijst op een progressieve verzadiging van het first-pass metabolisme. De beschikbaarheid stijgt dan ook met toenemende dosis.

Aanvullende informatie over bijzondere populaties

Bij ouderen en bij patiënten met milde tot matige nier- of leverfunctiestoornissen was het farmacokinetische gedrag van lercanidipine vergelijkbaar met dat bij de algemene patiëntenpopulatie; bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen of dialyseafhankelijke patiënten werden hogere spiegels (ongeveer 70%) van het actieve bestanddeel gevonden. Bij patiënten met matige tot ernstige leverstoornissen is de systemische biologische beschikbaarheid van lercanidipine waarschijnlijk verhoogd, aangezien het geneesmiddel normaliter extensief wordt gemetaboliseerd in de lever.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

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

De relevante effecten die zijn waargenomen bij langdurige studies bij ratten en honden waren direct of indirect gerelateerd aan de bekende effecten van hoge doseringen Ca-antagonisten, die voornamelijk wijzen op een verhoogde farmacodynamische werking.

Lercanidipine was niet genotoxisch en er waren geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit.

De vruchtbaarheid en de algemene voortplantingsfunctie van ratten bleven bij behandeling met lercanidipine onaangetast.

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

Lercanidipine hydrochloride wekte dystocie op, na toediening van hoge doses (12 mg/kg/dag) tijdens het werpen.

De distributie van lercanidipine en/of de metabolieten bij drachtige dieren noch de uitscheiding in de moedermelk zijn onderzocht.

De metabolieten zijn niet afzonderlijk geëvalueerd in toxiciteitsstudies.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

10 mg filmomhulde tabletten:

Tabletkern:

Magnesiumstearaat

Povidon

Natriumzetmeelglycolaat type A

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose

Filmomhulling:

Macrogol

Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd

Talk

Titaniumdioxide (E 171)

Geel ijzeroxide (E 172)

20 mg filmomhulde tabletten:

Tabletkern:

Magnesiumstearaat

Povidon

Natriumzetmeelglycolaat type A

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose

Filmomhulling:

Macrogol

Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd

Talk

Titaniumdioxide (E 171)
Geel ijzeroxide (E 172)
Rood ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Al/PVC blisterverpakking: Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Al/PVDC blisterverpakking: Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in Aluminium/PVC of Aluminium/PVDC blisterverpakkingen met doordrukfolie en vervat in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

10 mg filmomhulde tabletten:

Blisterverpakking (Al/PVC): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 98, 100 filmomhulde tabletten

Blisterverpakking (Al/PVDC): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 98, 100 filmomhulde tabletten

20 mg filmomhulde tabletten:

Blisterverpakking (Al/PVC): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 98, 100 filmomhulde tabletten

Blisterverpakking (Al/PVDC): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 98, 100 filmomhulde tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens,
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

Lercanidipin Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakkingen Al/PVC): BE345913
Lercanidipin Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakkingen Al/PVDC): BE345922
Lercanidipin Sandoz 20 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakkingen Al/PVC): BE345931
Lercanidipin Sandoz 20 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakkingen Al/PVDC): BE345947

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18/08/2009

Datum van hernieuwing van de vergunning: 16/07/2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2020

Datum van goedkeuring: 07/2020