

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lercanidipine AB 10 mg filmomhulde tabletten

Lercanidipine AB 20 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

#### Hulpstof met bekend effect:

Lercanidipine AB 10 mg filmomhulde tablet: Lactosemonohydraat 30 mg.

#### Hulpstof met bekend effect:

Lercanidipine AB 20 mg filmomhulde tablet: Lactosemonohydraat 60 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lercanidipine AB 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.

Lercanidipine AB 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

Lercanidipine AB is geïndiceerd voor de behandeling van milde tot matige essentiële hypertensie.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Wijze van toediening: Voor oraal gebruik.

De aanbevolen orale dosering bedraagt één maal daags 10 mg, 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 bètablokker, een diureticum (hydrochloorthiazide) of een ACE-inhibitor.

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 bijwerkingen wel toe kunnen nemen.

#### *Ouderen*

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

#### *Pediatrische patiënten*

Lercanidipine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, omdat er geen klinische ervaring beschikbaar is.

#### *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 wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige lever- of nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min).

#### **Wijze van toediening**

De tabletten dienen te worden ingenomen met water, ten minste 15 minuten voor de maaltijd.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een andere dihydropyridine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Obstructie in het uitstroomkanaal van het linker ventrikel.
- Onbehandeld congestief hartfalen.
- Instabiele angina pectoris.
- Binnen 1 maand na een myocardinfarct.
- Ernstige nier- of leverstoornissen.
- Gelijktijdig gebruik met:
  - sterke CYP3A4-inhibitoren (zie rubriek 4.5),

- ciclosporine (zie rubriek 4.5),
- grapefruitsap (zie rubriek 4.5).
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij effectieve contraceptie wordt gebruikt.

#### **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 (indien er geen pacemaker 'in situ' is). Hoewel hemodynamisch gecontroleerd onderzoek geen aantasting van de ventrikelfunctie heeft laten zien, is voorzichtigheid ook geboden bij patiënten met stoornissen aan het linker ventrikel. 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.

##### *Angina pectoris*

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 dosering overwogen te worden.

Lercanidipine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige lever- of nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.2).

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

##### *CYP3A4-inductoren*

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

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat en dient daarom niet te worden toegediend aan patiënten met een Lapp lactase insufficiëntie, galactosemie of glucose/galactosemalabsorptiesyndroom.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### *Metabolische interacties*

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

#### *CYP3A4-inhibitoren*

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

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).

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%. Ciclosporine en lercanidipine dienen niet gelijktijdig te worden toegediend.

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. Lercanidipine mag niet worden gebruikt met grapefruitsap.

Bij gelijktijdige toediening van een dosis van 20 mg met midazolam p.o. 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.

#### *CYP3A4-inductoren*

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

#### *CYP3A4-substraten*

Gelijktijdige toediening van 20 mg lercanidipine bij patiënten die langdurig worden behandeld met  $\beta$ -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.

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.

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

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

Voorzichtigheid is geboden wanneer lercanidipine samen met andere CYP3A4-substraten wordt voorgeschreven, zoals terfenadine, astemizol en klasse-III-anti-arrhythmica als amiodaron en kinidine.

#### *Alcohol*

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

#### *Andere interacties*

Wanneer lercanidipine werd toegediend in combinatie met metoprolol, een  $\beta$ -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  $\beta$ -blokkers en kan dus ook voorkomen bij andere geneesmiddelen uit deze klasse. Dit betekent dat lercanidipine veilig tegelijk met bèta-adrenoceptor blokkerende geneesmiddelen kan worden toegediend, maar dat dosisaanpassing nodig kan zijn.

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  $\beta$ -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.

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

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### *Zwangerschap*

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van lercanidipine bij zwangere vrouwen. Niet-klinische gegevens laten geen teratogeen effect bij ratten en konijnen zien en de voortplantingsfunctie bij ratten bleef onaangetast. Aangezien andere dihydropyridines teratogeen zijn gebleken bij dieren, dient lercanidipine niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap of door vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij effectieve contraceptie wordt gebruikt.

### *Borstvoeding*

In verband met de hoge lipofiliteit van lercanidipine, zal het naar verwachting worden uitgescheiden in de moedermelk. Lercanidipine dient daarom niet te worden toegediend aan moeders die borstvoeding geven.

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

Lercanidipine heeft geen of een verwaarloosbare 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

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische studies en in de post-marketingfase:

Indeling naar frequentie:

Heel vaak:	≥ 1/10
Vaak:	≥ 1/100 tot < 1/10
Soms:	≥ 1/1000 tot < 1/100
Zelden:	≥ 1/10000 tot < 1/1000
Zeer zelden:	< 1/10000),
Niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Systeemorgaanklasse		Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden	Overgevoeligheid
Psychische stoornissen	Zelden	Slaperigheid
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Hoofdpijn, duizeligheid
Bloedvataandoeningen	Soms	Blozen
Hartaandoeningen	Soms	Tachycardie, palpitaties, perifeer oedeem
	Zelden:	Angina pectoris
	Zeer zelden	Pijn op de borst, myocardinfarct, hypotensie
	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.	
Maagdarmstelselaandoeningen	Zelden	Dyspepsie, diarree, buikpijn, braken
	Zeer zelden	Gingivale hypertrofie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Uitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zelden	Myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Polyurie
	Zeer zelden	Urinaire frequentie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Asthenie, vermoeidheid
Onderzoeken	Zeer zelden	Reversibele toename in serumspiegels van hepatische transaminasen

Lercanidipine blijkt geen nadelige invloed te hebben op de bloedsuikerspiegel of het gehalte aan serumlipiden.

### **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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II, Victor Hortaplein, 40/40, B-1060 BRUSSEL

Website: [www.fagg-afmps.be](http://www.fagg-afmps.be)

E-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

### **4.9 Overdosering**

Vanuit post-marketing ervaring zijn drie gevallen van overdosering gerapporteerd (met respectievelijk 150 mg, 280 mg en 800 mg lercanidipine, ingenomen bij een zelfmoordpoging).

<b>Doseringsniveau</b>	<b>Verschuinselen/ symptomen</b>	<b>Behandeling</b>	<b>Resultaat</b>
150 mg + onbekende hoeveelheid alcohol	Slaperigheid	Maagspoeling Actieve kool	Hersteld
280 mg + 5,6 mg moxonidine	Cardiogene shock Ernstige myocardiale ischemie Mild nierfalen	Hoge dosis catecholamines Furosemide Digitalis Parenterale plasma- vervangingsmiddelen	Hersteld
800 mg	Braken Hypotensie	Actieve kool Laxantia Dopamine i.v.	Hersteld

Verwacht wordt dat overdosering kan leiden tot excessieve perifere vaatverwijding met uitgesproken hypotensie en reflex tachycardie. In geval van ernstige hypotensie, bradycardie en bewusteloosheid kan cardiovasculaire ondersteuning zinvol zijn, met intraveneuze atropine tegen bradycardie.

Met het oog op de langdurige farmacologische werking van lercanidipine is het van groot belang dat de cardiovasculaire toestand van patiënten die een overdosis hebben ingenomen, gedurende minimaal 24 uur wordt gevolgd. Er bestaat geen informatie over de waarde van dialyse. Omdat het werkzame bestanddeel zeer lipofiel is, is het zeer waarschijnlijk dat de plasmapijgels geen maatstaf zijn voor de duur van de risicoperiode en is dialyse mogelijk niet effectief.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Selectieve calcium instroomblokkerende middelen met voornamelijk vasculaire effecten.

ATC-code: C08CA13.

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. 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 inotropoep effect.

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

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

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.

## 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.

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 zijn piekplasmaconcentraties

waargenomen in de verhouding 1:3:8 en oppervlakten onder de plasmaconcentratietijdcurves in de ratio 1:4:18, wat wijst op een progressieve verzadiging van het first-pass metabolisme. De beschikbaarheid stijgt dan ook met toenemende doseringen.

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 geneesmiddel verhoogd zijn.

#### *Biotransformatie*

Lercanidipine wordt extensief gemetaboliseerd door CYP3A4; het middel 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.

#### *Ouderen, nier- en leverfunctiestoornissen*

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 middel gevonden. Bij patiënten met matige tot ernstige leverstoornissen is de systemische biologische beschikbaarheid van lercanidipine waarschijnlijk verhoogd, aangezien het middel normaliter extensief wordt gemetaboliseerd in de lever.

### **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 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 toxiciteitstudies.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Tabletkern:*

Magnesiumstearaat  
Povidon  
Natriumzetmeelglycolaat type A  
Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose

#### *Filmomhulling:*

##### *Lercanidipine AB 10 mg filmomhulde tabletten:*

Macrogol  
Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd  
Talk  
Titaniumdioxide (E 171)  
Geel ijzeroxide (E 172)

##### *Lercanidipine AB 20 mg filmomhulde tabletten:*

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.

HDPE tablettencontainer: Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. De tablettencontainer zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen (Aluminium/PVC) met doordrukfolie.

Blisterverpakkingen (Aluminium/PVDC) met doordrukfolie.

Tablettencontainers (HDPE), afgesloten door een verzegelde LDPE-dop.

### *Verpakkingsgrootten:*

Blisterverpakkingen (Al/PVC):

Lercanidipine AB 10 mg filmomhulde tabletten: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten.

Lercanidipine AB 20 mg filmomhulde tabletten: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten.

Blisterverpakkingen (Al/PVDC):

Lercanidipine AB 10 mg filmomhulde tabletten: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten.

Lercanidipine AB 20 mg filmomhulde tabletten: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten.

Tablettencontainers:

Lercanidipine AB 10 mg filmomhulde tabletten: 100 filmomhulde tabletten.

Lercanidipine AB 20 mg filmomhulde tabletten: 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Aurobindo Pharma BV  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn  
Nederland

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

Lercanidipine AB 10 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking Al/PVC)	BE345974
Lercanidipine AB 10 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking Al/PVDC)	BE345983
Lercanidipine AB 10 mg filmomhulde tabletten (tablettencontainer)	BE345992
Lercanidipine AB 20 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking Al/PVC)	BE346001
Lercanidipine AB 20 mg filmomhulde tabletten (blisterverpakking Al/PVDC)	BE346017
Lercanidipine AB 20 mg filmomhulde tabletten (tablettencontainer)	BE346026

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 20/08/2009  
B. Datum van hernieuwing van de vergunning: 20/05/2014

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST – GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst: 04/2015  
Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2015