

Farmacotherapeutische categorie

Antihypertensiva/ calciumantagonisten, calcium entry blockers
ATC C08CA12

Farmaceutische vorm:

Capsules met gereguleerde afgifte

Naam en vestigingsplaats registratiehouder:

Yamanouchi Europe B.V., Leiderdorp, Nederland

2. GEGEVENS BETREFFENDE DE REGISTRATIEPROCEDURE

Aanmelding voor nationale registratie:

21-05-1996

Inschrijving in het register:

14-06-1999

Bijzonderheden:

De producten

Libradin 10, capsules met gereguleerde afgifte 9,3 mg RVG 25287,
Libradin 20, capsules met gereguleerde afgifte 18,6 mg RVG 25288,
Vasexten 10, capsules met gereguleerde afgifte 9,3 mg RVG 25285,
Vasexten 20, capsules met gereguleerde afgifte 18,6 mg RVG 25286,
zijn identiek met Cyress, de registratiedossiers zijn gelijk.

Voor de registratie van Cyress in Nederland zijn volledige dossiers ingediend conform Richtlijn 65/65/EEG. Na de nationale registratie volgde een procedure van wederzijdse erkenning (Richtlijn 75/319/EEG) met Nederland als referentielidstaat. Hierbij was Cyress bestemd voor Frankrijk, Italië, Portugal en Spanje, Libradin voor Griekenland, Italië Portugal en Spanje en Vasexten voor België, Griekenland, Italië, Luxemburg, Oostenrijk, Portugal en Spanje. Deze procedure werd op 11 juli 2000 beëindigd. Alle genoemde EU-lidstaten erkenden de oorspronkelijke goedkeuring van het Nederlandse College, en gaven handelsvergunningen af. Het College stelde de Samenvatting van de kenmerken van het product in overleg met de lidstaten opnieuw vast. De vertaling in het Nederlands van deze tekst is op 25 juli 2000 in het Register opgenomen.

3. SAMENVATTING

Het College heeft Cyress met het werkzame bestanddeel barnidipine op 14 juni 1999 ingeschreven. In dit openbare rapport, bestemd voor artsen en apothekers, staat een bespreking van de gegevens uit het registratiedossier. Op basis van deze gegevens concludeert het College dat Cyress met constante, voldoende kwaliteit kan worden geproduceerd en dat de balans werkzaamheid-schadelijkheid positief is.

Document: Openbaar beoordelingsrapport CBG over Cyress
Versie: Definitief
Datum: 23-05-2001

De indicatie voor Cyress 10 of 20 mg is lichte tot matige essentiële hypertensie.

De capsules bevatten naast het werkzame bestanddeel voornamelijk gangbare hulpstoffen. In de handelsverpakking zijn ze drie jaar houdbaar bij maximaal 25°C. De chemisch-farmaceutische gegevens, over de bereiding, de kwaliteitseisen voor grondstoffen en eindproduct en de houdbaarheid, zijn voldoende in het kader van de registratie-eisen in de Europese Unie.

Vanuit de preklinische farmacodynamische studies blijkt dat het werkzame bestanddeel barnidipine een typische dihydropyridine calciumantagonist is met antihypertensieve eigenschappen. Het farmacologische profiel komt sterk overeen met dat van andere 1,4 dihydropyridines. Binnen deze groep is het een lipofiele stof met een lange werkingsduur.

De stof werkt uitsluitend op de trage (L-) kanalen in cardiovasculair weefsel. Voor het grootste deel komen ook de farmacokinetische en toxicologische eigenschappen overeen met die van andere 1,4 dihydropyridines. Toxicische effecten zijn niet ernstig en komen voor bij doseringen die een veel hogere blootstelling geven dan bij therapeutische doseringen bij de mens valt te verwachten. Vanuit een toxicologisch gezichtspunt zijn er dan ook geen bezwaren tegen barnidipine.

De farmacokinetiek van barnidipine bij de mens is voldoende gekarakteriseerd. De absolute biobeschikbaarheid wordt geschat op 1,1 %. Deze lage waarde weerspiegelt een hoog first-pass-metabolisme, dat ook een grote interindividuele variatie van plasma-concentraties veroorzaakt. Een vetrijke maaltijd heeft geen invloed op de biobeschikbaarheid. Het metabolisme verloopt voornamelijk via cytochroom P 450 3 A 4.

De halfwaardetijd van eliminatie is na toediening van een 20 mg capsule 10 ± 4 uur. In de urine is geen onveranderd barnidipine aangetoond.

De voornaamste gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid komen uit vijftien klinische studies, die (voornamelijk) in Europa zijn uitgevoerd in de periode 1987-1998.

Het bloeddrukverlagend effect blijkt afhankelijk van de dosis. Er is minimaal 10 mg per dag nodig om voldoende effect op de bloeddruk te bereiken. De 20 mg is beduidend effectiever, maar geeft ook meer bijwerkingen. In twee placebo-gecontroleerde studies is de bloeddruk van patiënten ambulantly continu gemeten. Dit onderzoek geeft inzicht in het 24-uurs profiel van de bloeddruk.

Behalve met placebo is barnidipine vergeleken met atenolol, enalapril, hydrochloorthiazide, amlodipine en nitrendipine. Het effect van barnidipine was in deze studies vergelijkbaar met dat van de actieve controles.

De bijwerkingen van barnidipine komen overeen met die van amlodipine en nitrendipine. Hoofdpijn, blozen, perifeer oedeem en duizeligheid treden op, vooral bij bejaarden.

De bijwerkingen zijn bij een dosering van 20 mg per dag meer uitgesproken.

Bij een open onderzoek is op lange termijn geen verlies van werkzaamheid gebleken. Ernstige bijwerkingen, zoals tachycardie en collaps, waren zeldzaam.

Samenvattend is het College ter beoordeling van geneesmiddelen van oordeel dat de biobeschikbaarheid van barnidipine laag is en grote interindividuele variatie vertoont.

Dit verschijnsel is ook van andere langwerkende, sterk lipofiele dihydropyridines bekend. De bloeddrukverlagende werking van barnidipine is voldoende aangetoond met vergelijkend klinisch onderzoek. De bijwerkingen zijn vergelijkbaar met die van andere dihydropyridines.

De productinformatie (deel IB) beschrijft het geneesmiddel en zijn gebruik in voldoende mate.

4. OVERZICHT VAN DEEL II VAN DE DOSSIERS: CHEMISCHE EN FARMACEUTISCHE ASPECTEN

Samenstelling

In Cyress 10 mg en 20 mg capsules is barnidipinehydrochloride verwerkt in een granulaat van sucrose, carboxymethylethylcellulose, polysorbaat 80, ethylcellulose en talk.

De capsulewanden bestaan uit gelatine, geel ijzeroxide en titaniumdioxide. Op de capsules is een codering gedrukt met zwarte inkt op basis van schellak en zwart ijzeroxide.

De registratiehouder heeft twee stripverpakkingen aangemeld: de eerste bestaat uit polyvinylchloride, polyvinylideenchloride en aluminium (ingeseald in een polyethyleen-aluminium sachet), de tweede bestaat uit twee lagen aluminium.

Ontwikkeling van het product

De ontwikkeling van de producten was gericht op een dosering van éénmaal daags. Om dit mogelijk te maken moest het granulaat in de capsules barnidipine geleidelijk afgeven en hierbij weinig afhankelijk zijn van de zuurafgifte in de maag. In het registratiedossier is beschreven hoe de hulpstoffen voor dit doel zijn toegepast.

Omdat het barnidipinehydrochloride een nieuwe stof is, zijn er verenigbaarheids- en houdbaarheidsstudies uitgevoerd met mengsels van de werkzame stof en diverse hulpstoffen. Met de gekozen samenstelling zijn geen problemen te verwachten met de kwaliteit of de houdbaarheid.

Bereidingswijze van het product

Het bereidingsproces bestaat uit het vormen van een granulaat van barnidipine HCl en hulpstoffen en het afvullen in capsules. Het proces is voldoende gedetailleerd beschreven en gestandaardiseerd. Resultaten van in-process-controles en de retrospectieve analyse op de vrijgifteparameters van diverse batches van de granules en de capsules laten zien dat de bereiding voldoende gevalideerd is.

Controle van het werkzame bestanddeel

Document: Openbaar beoordelingsrapport CBG over Cyress
Versie: Definitief
Datum: 23-05-2001

De kwaliteitscontrole van barnidipinehydrochloride bestaat uit onderzoek naar het uiterlijk, de identiteit (IR-spectrometrie, smeltpunt, UV-spectrometrie, de identiteit van het chloride, specifieke optische rotatie), het gehalte (potentiometrische titratie), de zuiverheid, de sulfaatas, het gehalte aan water en zware metalen. Polymorfie komt bij dit bestanddeel niet voor. De registratiehouder staat borg voor de monografie, waarin voldoende specificaties zijn vastgelegd. De geschiktheid van de monografie voor de controle van het werkzame bestanddeel blijkt uit de wetenschappelijke gegevens in het dossier, onder meer betreffende de syntheseroute en de gegevens over de onzuiverheden. De stof is een zuivere S,S-enantiomeer. De specificaties voor onzuiverheden zijn toxicologisch aanvaardbaar.

Hulpstoffen

Het product is samengesteld uit de volgende gangbare hulpstoffen die voldoen aan de eisen van de Europese farmacopee (Ph.Eur.): sucrose, polysorbaat 80, ethylcellulose, talk, gelatine en titaandioxide. Tevens bevat het product de hulpstof carboxymethylethylcellulose dat voldoet aan de Japanse farmacopee. Daarnaast bevat het product kleurstof geel ferrioxide (E 172), welke voldoet aan de Europese kwaliteits- en veiligheidsnormen en zwarte drukinkt van farmaceutische kwaliteit bestaande uit zwart ijzeroxide op een schellakmatrix.

Specificaties en methoden voor het eindproduct.

De identificatie van het werkzame bestanddeel en de kleurstoffen, het gehalte, de specificatie voor onzuiverheden en de oplosbaarheid zijn de belangrijkste controleparameters. Voor de methoden zijn aanvaardbare validatiegegevens overgelegd. De specificaties zijn acceptabel in het licht van zowel kwaliteit als veiligheid. Vrijgifteresultaten van diverse batches van beide sterktes tonen aan dat het product voldoet aan de hiervoor aangegeven vrijgiftespecificaties.

Stabiliteit van het werkzame bestanddeel

De registratiehouder garandeert een periode waarin het barnidipinehydrochloride nog aan de specificaties voldoet van 24 maanden bij maximaal 30°C, mits het beschermd is tegen licht. Houdbaarheidsstudies zijn uitgevoerd op diverse batches onder normale condities en stresscondities wat betreft vocht, temperatuur en licht. Batches zijn bewaard bij kamertemperatuur in polyethyleenzakken, bij 40°C/75% rv (rv =relatieve vochtigheid) en bij 40°C/84% rv in een open glazen pot, bij 40°C en bij 50°C in glazen potten en bij kunstmatig licht. De resultaten van deze studies bevestigen de geldigheid van de gekozen periode en condities waarin de stof nog aan de specificaties voldoet.

Stabiliteit van het eindproduct

De toegekende houdbaarheid bedraagt 3 jaar, bewaard beneden 25°C, in de eerder beschreven handelsverpakkingen. De oplosbaarheid blijft bij deze bewaartermijn binnen de gestelde grenzen. De specificaties voor het bewaarde product (shelf life specificaties) zijn voor het gehalte en voor de onzuiverheden iets verruimd. Voor het watergehalte en voor het gehalte van het ontledingsproduct van sucrose zijn

Document:	Openbaar beoordelingsrapport CBG over Cyress
Versie:	Definitief
Datum:	23-05-2001

adequate shelf life specificaties toegevoegd. De shelf life specificaties voor het product zijn adequaat vanuit het oogpunt van kwaliteit en veiligheid. De bewaarcondities in de studies waren conform de bewaarcondities die zijn beschreven in de ICH/CPMP-guideline "Stability testing of new active substances and finished products".

5. OVERZICHT VAN DEEL III VAN DE DOSSIERS: EXPERIMENTEEL-FARMACOLOGISCHE EN TOXICOLOGISCHE GEGEVENS

Eigenschappen van barnidipine

Barnidipine is een 1,4 dihydropyridine derivaat. Deze groep van nifedipine-achtigen heeft hoofdzakelijk een vaatverwijdend effect en slechts een geringe directe werking op het hart. De farmacodynamische effecten van barnidipine zijn onderzocht met gebruikelijke *in vitro* en in *in vivo* modellen bij diverse diersoorten, waaronder knaagdieren, honden en apen. Deze modellen toonden de vasculaire selectiviteit van barnidipine aan. Vergeleken met andere dihydropyridines komt het vaatverwijdende effect van barnidipine langzamer op gang en houdt het langer aan. Bij proefdieren gaat het bloeddrukverlagende effect van barnidipine gepaard met reflextachycardie, wat overigens ook gezien wordt bij sommige andere dihydropyridines.

Farmacodynamie

In vitro studies

Bindingsstudies met membraanpreparaten van rattenhersenen

Barnidipine blijkt een zeer potente en competitieve remmer van de binding van [³H]nitrendipine aan de dihydropyridinebindingsplaats (K_i -waarde van 0.21 nM) te zijn. De affiniteit tot 16 andere onderzochte receptoren, waaronder adrenerge, dopaminerge, histaminerge, serotonerge receptoren en muscarinereceptoren is verwaarloosbaar.

Blokkade van calciumkanalen

Barnidipine blokkeert calciumkanalen van het L-type in glad spierweefsel van bloedvaten. In het *in vitro* model vermindert barnidipine net als andere dihydropyridines de calciuminstroom via de potentiaalafhankelijke langzame calciumkanalen.

Effect op geïsoleerde vaten en harten

In geïsoleerde bloedvaten heeft barnidipine een sterk relaxerend effect. In geïsoleerde, met bloed doorstroomde harten vergroot barnidipine de coronaire doorstroming.

De slagfrequentie en de contractiekracht nemen af. De impulsgeleiding in de atrioventriculaire knoop is vertraagd bij hoge dosering. Vergeleken met bekende referentieproducten, zoals nifedipine, amlodipine en diltiazem, laat barnidipine in

geïsoleerde harten een relatief grote selectiviteit voor vaatweefsel zien. Het is niet duidelijk of dit voordeel klinisch tot uiting komt.

In vivo studies

Bloeddrukverlagend effect

Bij wakkere normotensieve ratten heeft een eenmalige orale dosis van 1-10 mg/kg barnidipine een lang aanhoudend bloeddrukverlagend effect dat gepaard gaat met een verhoging van de hartfrequentie. Bij honden en apen heeft barnidipine (0.1-3 mg/kg) vergelijkbare effecten. Daarnaast is het bloeddrukverlagende effect van barnidipine aangetoond in verschillende hypertensiemodellen zoals bij ratten met een aangeboren hoge bloeddruk of aangeboren zoutgevoeligheid en bij ratten met een belemmerde bloedtoevoer naar één of beide nieren. Het bloeddrukverlagende effect is dosisafhankelijk. Karakteristiek voor barnidipine is dat het effect langzaam op gang komt en lang aanhoudt.

Tolerantie

Langdurige toediening (2-12 weken) van barnidipine aan hypertensieve ratten en honden leidt niet tot tolerantie voor het bloeddrukverlagende effect.

Activiteit van metabolieten/ chirale inversie

Uit onderzoek naar metabolieten van barnidipine, waaronder de belangrijkste humane metaboliet, is duidelijk geworden dat zij niet bijdragen aan het bloeddrukverlagende effect van de moederstof. Er vindt in vivo geen chirale inversie plaats van de zuivere S, S -isomeer

Veiligheidsstudies

Barnidipine heeft bij dierproeven geen onverwachte farmacologische effecten. Dit geldt voor het zenuwstelsel, de luchtwegen, het maagdarmkanaal, de genitaliën, het vet- en koolhydraatmetabolisme, de plaatjesaggregatie en de bloedstolling.

Farmacokinetiek

De farmacokinetiek van barnidipine is onderzocht bij verschillende species, vooral bij ratten en honden, de species die ook in het toxicologisch onderzoek zijn toegepast. Omdat toxicokinetisch onderzoek niet gebruikelijk was ten tijde van de eerste toxicologische studies (1985-88), is het aanvankelijk niet uitgevoerd. Later (1995) werden 4-weekse studies met muizen, ratten en honden gedaan, waarin alsnog de toxicokinetiek aan de orde kwam. (Zie bij "carcinogeniteit").

Absorptie, distributie, metabolisme en excretie

Absorptie

De absorptie van barnidipine na orale toediening aan ratten en honden verloopt sneller dan bij mensen. Ongeveer 50-70% van de dosis wordt geabsorbeerd bij ratten en honden, maar de absolute biologische beschikbaarheid van barnidipine wordt geschat op slechts 20% bij deze species.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van barnidipine is matig tot hoog bij alle onderzochte species (85-95%), maar ook erg variabel. Binding vindt vooral plaats aan serumalbumine, en in mindere mate aan α_1 zuur glycoproteïne en andere eiwitfracties. In de nieren, de lever en de maag zijn hoge concentraties van ^{14}C -barnidipine gevonden. Het verdelingsvolume bij de rat is 2 l/kg en bij de hond 4 l/kg. Wanneer zogende rattenmoeders barnidipine krijgen komt na 24 uur de concentratie in het bloed van de pups overeen met de concentratie bij het moederdier. Er is geen bewijs gevonden voor het optreden van accumulatie na herhaalde toediening.

Metabolisme

Barnidipine wordt sterk gemetaboliseerd bij ratten en honden, net als bij mensen. Acht geconjugeerde metabolieten werden bij ratten en honden geïdentificeerd en bleken alle farmacologisch inactief. De metabole routes bij mens en proefdier komen sterk overeen, hoewel er wat kwantitatieve verschillen zijn.

Excretie

Na een enkelvoudig orale dosis worden ongeveer 15% (muis en rat) en 30% (hond, aap) onveranderd barnidipine (0,1%) en metabolieten in de urine uitgescheiden. Het overige deel verschijnt in de feces. Ook bij de mens is de fecale uitscheiding het belangrijkste. Omdat er geen onveranderd barnidipine in de feces is waargenomen, wordt aangenomen dat de absorptie bij zowel dier als mens hoog is. Voor de rat zijn er aanwijzingen voor een entero-hepatische kringloop.

In de melk van zogende ratten wordt barnidipine uitgescheiden in een concentratie die 30% is van de concentratie in plasma (1-4 uur na toediening).

Farmacokinetiek na enkelvoudige en herhaalde toediening

De plasmaklaring bij ratten en honden is respectievelijk 2,8 en 1,7 l/uur/kg en de eliminatie halfwaardetijd is bij deze species respectievelijk 0,6 en 4 uur. De farmacokinetiek is niet-lineair ten opzichte van de dosis. Na zowel een enkelvoudige orale dosis als na herhaalde toediening neemt de blootstelling aan barnidipine meer dan dosisproportioneel toe bij zowel ratten als honden.

Toxicologie

Voor de extrapolatie van dier naar mens kan gebruik worden gemaakt van de toxicokinetische gegevens. Daarbij is uitgangspunt dat de maximaal aanbevolen dosis voor de mens 20 mg/dag bedraagt en leidt tot een AUC van ca. 4 ng.uur/ml.

Acute toxiciteit

De acute toxiciteit is matig na enkelvoudige intraveneuze toediening van barnidipine bij muis, rat en hond, subcutane toediening bij muis en rat, en orale toediening bij muis, rat, hond en rhesusaap. De belangrijkste symptomen waren verminderde activiteit en spierzwakte. Bij letale doseringen vonden convulsies plaats. Letale doseringen lagen 50-100 keer hoger dan een equivalente dosering bij de mens (gecorrigeerd voor het verschil in basaal metabolisme tussen proefdier en mens).

Document: Openbaar beoordelingsrapport CBG over Cyress
Versie: Definitief
Datum: 23-05-2001

Toxiciteit na herhaalde toediening

Bij ratten (tot 52 weken), muizen in twee stammen (tot 3 maanden), honden (tot 52 weken) en Cynomolgus apen (tot 52 weken) is onderzoek uitgevoerd naar de toxiciteit na herhaalde toediening. De knaagdieren kregen barnidipine door het dieet gemengd, terwijl aan honden en apen capsules met de werkzame verbinding werden toegediend.

Bij de muis waren de bevindingen beperkt tot een verminderde stijging van het lichaamsgewicht en toename in de ureumconcentratie in het bloed. Ook bij de rat kwamen deze effecten naar voren, samen met een stijging van de glucoseconcentratie in het bloed, periarteriële veranderingen (vooral in de testes en ovaria) en een gedeeltelijke atrofie van de seminifere tubuli.

Bij mannelijke muizen en ratten leek er sprake te zijn van enzyminductie in de lever, maar dit werd bij de vrouwtjesdieren niet waargenomen. Ook bij honden bleef dit effect uit.

Bij Cynomolgus-aper werd gingivale proliferatie gezien, hetgeen een bekend effect is van calciumantagonisten. Het is ook bij de mens waargenomen met andere calcium-antagonisten dan barnidipine.

Reproductietoxicologie

Na orale toediening van barnidipine aan ratten en konijnen werd geen effect gezien op de fertiliteit. Barnidipine induceerde geen misvormingen, maar wel toxische effecten voor de embryo's bij doseringen die ook toxisch waren voor de moederdieren. Er zijn geen aanwijzingen voor een vertraging van de uitdrijving, zoals bekend is van andere calciumantagonisten.

Mutageniteit

In totaal werden 12 studies naar de genotoxiciteit overlegd. Alle *in vitro* en *in vivo* studies waren negatief.

Carcinogeniteit

Studies met betrekking tot de kankerverwekkende eigenschappen werden uitgevoerd door middel van dieetstudies bij ratten en muizen. Toxicokinetische gegevens werden niet tijdens de experimenten verzameld, maar later nog aangevuld vanuit speciale studies (zoals opgemerkt bij de inleiding bij "Farmacokinetiek")

Bij de muis werden lymfosarcomen waargenomen bij de hoogste doseringsgroep van de vrouwtjes (>250x de AUC bij de mens). Omdat de incidentie bij de mannetjes niet was verhoogd en de blootstelling vele malen hoger ligt dan bij de mens wordt dit effect niet relevant geacht.

Bij ratten is een lichte toename gezien van papillomen in de huid bij een dosering van ca. 11 mg/kg/dag en 37 mg/kg/dag (leidend tot resp. 66 x en 600x de AUC bij de mens). Ook bij de hoogste dosisgroep bij de vrouwtjes (44 mg/kg, leidend tot 600x AUC bij de mens) werden deze papillomen waargenomen. Het effect wordt niet relevant beschouwd voor de mens omdat er geen dosisafhankelijkheid is waargenomen. De toename komt slechts marginaal boven de historische controle uit en de blootstelling was veel hoger dan bij de mens te voorzien is.

Document: Openbaar beoordelingsrapport CBG over Cyress
Versie: Definitief
Datum: 23-05-2001

Er werd een dosisafhankelijke toename gezien in de goedaardige endometriale poliepen, maar alleen bij de hoogste doseringsgroepen (64 –600x AUC bij de mens). Het is bekend dat deze poliepen bij oudere knaagdieren voorkomen, maar niet gewoon zijn bij andere species. Daarom wordt dit effect ook niet bij de mens verwacht.

Speciale toxiciteitstudies

Speciale studies werden verricht naar de toxiciteit na een enkelvoudige dosis met klinisch relevante metabolieten, alsmede een aantal gerelateerde verbindingen. Al deze stoffen bleken een geringere toxiciteit dan barnidipine te hebben.

6. OVERZICHT VAN DEEL IV VAN HET DOSSIER: KLINISCHE GEGEVENS

Eigenschappen van barnidipine in klinisch perspectief

Cyress bevat als werkzaam bestanddeel barnidipine, een nieuwe calciumantagonist behorend tot de groep van dihydropyridines. Barnidipine werkt, net als andere dihydropyridines, uitsluitend op de trage (L-) kanalen in cardiovasculair weefsel. De blokkade van de calciumkanalen leidt tot arteriële vasodilatatie en vermindering van de perifere vaatweerstand, hetgeen resulteert in een lagere arteriële bloeddruk. Binnen deze groep is het een lipofiele stof met een lange werkingsduur.

Beoordeelde klinische studies

In het registratiedossier zijn 3 farmacodynamische, 36 farmacokinetische en 32 klinische studies opgenomen. Van de laatstgenoemde studies zijn 16 studies uitgevoerd in Japan en één studie in de Verenigde Staten in de periode van 1985-1991. Vijftien klinische studies werden in Europa uitgevoerd van 1987-1998. De samenstelling van de capsules die in Japan en de USA werden gebruikt verschilt van de Europese formulering. Daarom zijn de studies van buiten Europa gebruikt als aanvullend bewijs voor de veiligheid van het product. De Europese studies, waarbij gebruik werd gemaakt van de geregistreerde formulering, zijn voor het bewijs van de klinische werkzaamheid het belangrijkste.

Klinische farmacodynamiek

Uit het overgelegde onderzoek met barnidipine blijkt een haemodynamisch profiel van een langwerkende dihydropyridine. In twee farmacodynamische onderzoeken bij gezonde vrijwilligers deed barnidipine bij enkelvoudige toediening de gemiddelde bloeddruk, perifere weerstand, renale vaatweerstand en weerstand in de levervaten significant afnemen. De vermindering van de gemiddelde bloeddruk correleerde significant met het verminderen van de totale perifere en de renale vaatweerstand. De cardiale index nam toe bij een initiële toename van de hartfrequentie maar na langer durende behandeling wordt gemiddeld geen toename van de hartfrequentie meer gezien. Overeenkomstig hiermee wordt initieel een toename van

Document: Openbaar beoordelingsrapport CBG over Cyress
Versie: Definitief
Datum: 23-05-2001

sympathische activiteit gemeten, maar deze verdwijnt weer na herhaalde toediening. De norepinefrinespiegels stegen significant.

In een ander onderzoek bij patiënten met hypertensie en gestoorde nierfunctie trad na opklimmende doseringen barnidipine eveneens een afname van de renale vaatweerstand op zonder verandering in de doorbloeding van de nieren en de glomerulaire filtratiesnelheid.

Klinische farmacokinetiek

Farmacokinetiek na enkelvoudige toediening

De farmacokinetiek van barnidipine na enkelvoudige toediening is onderzocht in een 7-tal studies en bij doseringen van 10 tot 40 mg in gezonde vrijwilligers. De gemiddelde maximale concentraties (C_{max}) en de AUC die gevonden werd bij 10 en 20 mg doseringen waren dosisproportioneel. Deze waarden bedroegen voor de 20 mg formulering 0,38-1,13 ng/ml voor de C_{max} en voor de AUC 2,2-5,8 ng.uur/ml. De tijd voor het bereiken van de maximale concentratie lag tussen de 5,0 en 6,0 uur. Dit was beduidend langer in vergelijking met een capsule zonder gereguleerde afgifte (gemiddeld 0,67 uur). De gevonden halfwaardetijd ($t_{1/2}$) voor barnidipine was vrij variabel en lag tussen de 2,2 tot 12,0 uur in de verschillende onderzoeken. De analyse van de populatiekinetiek gaf aan dat de terminale eliminatiehalfwaardetijd waarschijnlijk langer is dan uit individuele studies bleek, namelijk 20,1 uur. Bij doseringen hoger dan 20 mg namen C_{max} en AUC meer dan proportioneel toe.

Farmacokinetiek na herhaalde dosering

De farmacokinetiek van barnidipine werd onderzocht in een tweetal studies waarbij doseringen van 20 en 30 mg gedurende 8 dagen werden toegediend aan gezonde vrijwilligers. Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden tussen de AUC en de C_{max} op dag 1 en dag 8 in de beide studies. De gemiddelde waarden C_{min} lagen tussen 0,09-0,14 ng/ml. Er is geen onverwachte accumulatie waargenomen na éénmaal daags doseren.

Absolute biologische beschikbaarheid

De absolute biologische beschikbaarheid is onderzocht na een enkelvoudige orale dosis van 20 mg barnidipine of 0,75 mg barnidipine als een continu infuus gedurende 6 uur. De absolute biobeschikbaarheid werd geschat op 1,1% met een 90% -betrouwbaarheidsinterval van 0,8-1,5%. De gegevens over uitscheiding in de urine tonen een absorptie van 37-50% aan. Hieruit valt af te leiden dat barnidipine een hoog first-pass metabolisme ondergaat.

Invloed van voedsel op de absorptie

Zowel na enkelvoudig als herhaald doseren waren er geen significante verschillen in AUC en C_{max} na het vetrijke ontbijt en na het vasten. Hieruit blijkt dat bij het innemen van Cyress capsules geen rekening met maaltijden hoeft te worden gehouden.

Binding aan plasma-eiwitten

Document: Openbaar beoordelingsrapport CBG over Cyress
Versie: Definitief
Datum: 23-05-2001

Bij onderzoek in vitro is een binding van barnidipine aan plasmaproteïnen aangetoond van 89-95%. De mate van eiwitbinding was onafhankelijk van de barnidipineconcentratie. Interacties op het niveau van plasma-eiwitbinding met sterk gebonden zure en basische stoffen (amitriptyline, fenytoïne, simvastatine en warfarine) bleken afwezig bij barnidipinespiegels van 1,5-10 ng/ml.

Metabolisme en excretie

Onderzoek bij gezonde vrijwilligers toonde aan dat er geen chirale inversie optreedt na orale toediening van 15 mg barnidipinehydrochloride.

In vitro-onderzoek met humane levermicrosomen laat zien dat vooral het cytochroom P 450 iso-enzym CYP3A4 betrokken is bij de vorming de metabolieten. Remmers van CYP1A, CYP2A, CYP2B, CYP2C of CYP2D6 hadden geen effect hierop. De CYP3A4-remmer ketoconazol verminderde het eerder genoemde metabolisme met 66%. Ook glibenclamide, simvastatine en cyclosporine-A remmen het metabolisme van barnidipine in vitro.

Er is echter geen onderzoek in vivo verricht.

De belangrijkste metaboliet in urine was het oxidatieproduct van de dihydropyridine-ring (18-28% van de toegediende dosis). Er is geen onderzoek uitgevoerd naar het voorkomen van metabolieten in de feces.

Relatie tussen het farmacokinetiek en farmacodynamiek

Bij patiënten met lichte tot matige hypertensie zijn de veranderingen in diastolische en systolische druk en hartfrequentie gevolgd, naast bepalingen van de plasmaspiegels van barnidipine. Een relatie tussen kinetiek en farmacodynamisch effect bleek niet uit dit onderzoek, maar door het kleine aantal bloedspiegelbepalingen kon alleen een voorlopige conclusie worden getrokken.

Ook bij de bestudering van de relatie tussen dalconcentratie en het optreden bijwerkingen kon in een onderzoek met 39 patiënten geen duidelijk verband worden aangetoond.

Farmacokinetische interacties

In vitro studie naar remming van CYP-isoenzymen

Het effect van barnidipine en de vier voornaamste metabolieten op de activiteit van CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 is in vitro onderzocht. IC₅₀ of K_i-waarden werden bepaald met de standaardsubstraten 3-cyano-7-ethoxycoumarine, 7-benzyloxyresorufine, simvastatine, terfenadine, diazepam en metoprolol. Op grond van berekende remmingsconstanten welke 50 tot 300 maal hoger liggen dan de maximale plasmaconcentraties bij therapeutisch gebruik, is het onwaarschijnlijk dat barnidipine het in vivo-metabolisme van andere geneesmiddelen in een klinisch relevante mate beïnvloedt.

Interactie met cimetidine

De interactie tussen barnidipine (20 mg) en cimetidine (800 mg) is bestudeerd bij gezonde vrijwilligers. De AUC_{0-∞} -en C_{max} -waarden voor barnidipine waren statistisch significant verhoogd (Gemiddeld (90% CI, CI staat voor betrouwbaarheidsinterval): 178% (131-242%) en 194% (131-286%), respectievelijk). De t_½ en t_{max} waren niet significant veranderd door de co-medicatie met cimetidine. Hoewel de toename van de C_{max} en AUC_{0-∞} van barnidipine aanzienlijk

is, behoeft de dosis niet te worden aangepast. Wel is het van belang om bij verhoging van de dosis barnidipine van 10 naar 20 mg voorzichtig te zijn wanneer de patiënt ook cimetidine gebruikt.

Interactie met digoxine

De interactie tussen barnidipine (20 mg) en digoxine (0,25 mg) is onderzocht bij gezonde vrijwilligers na herhaalde toediening. Uit dit onderzoek bleek dat de AUC_{0-24h} , C_{max} en t_{max} van digoxine met en zonder barnidipine niet significant verschilden.

Interactie met grapefruitsap

De AUC_{0-t} , C_{max} en t_{max} van barnidipine waren niet significant verhoogd als gevolg van de gelijktijdige toediening van grapefruitsap. De gemiddelde verhouding was 115% (90% CI 79%-168%) voor de AUC en 117% (90% CI 79%-173%) voor de C_{max} . Deze verhogingen worden beschouwd als klinisch niet relevant. Een effect van het grapefruitsap zou te verwachten zijn op grond van het CYP3A4 metabolisme, maar het is mogelijk dat de vertraagde afgiftekarakteristiek van de capsules een effect maskeert.

Interactie met alcohol

Het effect van alcohol op de farmacokinetiek bij een enkelvoudige dosis van 20 mg barnidipine is onderzocht bij mannelijke vrijwilligers die tevoren niet hadden gegeten. De gemiddelde verhouding was 136% (90% CI 105%-174%) voor de AUC en 140% (90% CI 105%-185%) voor de C_{max} . Deze stijgingen kunnen als klinisch niet relevant worden beschouwd.

Farmacokinetiek bij patiënten en risicogroepen

Patiënten met lichte tot matige hypertensie

De kinetiek van een enkelvoudige dosis van 10 mg barnidipine is onderzocht bij 9 patiënten met lichte tot matige essentiële hypertensie. De waarden voor AUC_{0-24h} , C_{max} en t_{max} liggen in hetzelfde bereik als die van gezonde vrijwilligers.

Ouderen

In twee studies is de mogelijke invloed van leeftijd op de farmacokinetiek van barnidipine onderzocht. De resultaten van toediening van 15 mg-capsules na het ontbijt bij ouderen (65-78 jaar) met essentiële hypertensie stemmen overeen met die van jongere patiënten (34-52 jaar). Op grond van deze beperkte gegevens blijkt geen belangrijk verschil te bestaan tussen oudere en jongere patiënten.

Kinderen

Het gebruik van barnidipine is niet onderzocht bij kinderen.

Patiënten met verminderde leverfunctie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie was de AUC 3-4 maal hoger en de halfwaardetijd 2-3 maal langer in vergelijking met die van de gezonde vrijwilligers. Ook de variabiliteit in de AUC- en C_{max} -waarden was groter bij de patiënten met leverinsufficiëntie (meer dan 100% wat betreft de AUC). De verkregen farmacokinetische gegevens laten geen conclusie toe ten aanzien van dosisaanpassing. Dit is een reden om leverinsufficiëntie te contraindiceren.

Patiënten met verminderde nierfunctie

Document: Openbaar beoordelingsrapport CBG over Cyress
Versie: Definitief
Datum: 23-05-2001

De farmacokinetiek bij een verminderde nierfunctie is bestudeerd bij een dosis van 20 mg barnidipine per dag gedurende zeven dagen.

De gemiddelde AUC en C_{max} nemen duidelijk toe met afname van creatinineklaring.

Geconcludeerd kan worden dat voor patiënten met verminderde nierfunctie, met een creatinineklaring van 11-80 ml/min in het algemeen geen dosisaanpassing noodzakelijk is, maar dat bij de verhoging van 10 naar 20 mg per dag voorzichtigheid is geboden.

Bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 10 ml/min is een dosisvermindering aangewezen. Echter met de capsules zijn geen lagere doses dan 10 mg te realiseren.

Werkzaamheid

Voor de beoordeling van de werkzaamheid zijn de in Europa uitgevoerde studies het belangrijkste. Hierin werden alleen patiënten met lichte tot matige essentiële hypertensie onderzocht, d.w.z. dat alle patiënten voor behandeling een zittende diastolische bloeddruk hadden tussen de 95 en 115 mmHg. Met uitzondering van de studies met ambulante bloeddrukmeting gold in alle studies als primair eindpunt de zittende diastolische bloeddruk aan het einde van het doseringsinterval. Als secundair eindpunt werd ook het aantal responders gemeten, d.w.z. patiënten met een diastolische bloeddruk (zittend) onder de 90 mmHg en/of een afname van ≥ 10 mmHg).

Overzicht van de Europese studies naar werkzaamheid

<i>Ontwikkelingsfase</i>	<i>Type studie</i>	<i>Aantal studies</i>	<i>Aantal patiënten</i>
<i>II</i>	<i>pilot</i>	<i>2</i>	<i>20</i>
<i>II</i>	<i>dosis-respons</i>	<i>1</i>	<i>190</i>
<i>III</i>	<i>placebo controle</i>	<i>2</i>	<i>34</i>
<i>III</i>	<i>actieve controle</i>	<i>5</i>	<i>954</i>
<i>III</i>	<i>ongecontroleerd, lange termijn</i>	<i>5</i>	<i>447</i>

Gebruikte afkortingen

In de tabellen en de tekst worden de volgende afkortingen gebruikt:

DBP = diastolische bloeddruk; SBP = systolische bloeddruk; HF = hartfrequentie (in spm =slagen/ min) Si = zittend; St = staand; N = aantal patiënten

Dosis-respons onderzoek

Na twee pilot studies werd één dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelle studie uitgevoerd om de optimale dosis vast te stellen. Bij deze studie waren 190 evalueerbare patiënten met leeftijden van 18-75 jaar betrokken. De doses barnidipine waren 10, 20, en 30 mg éénmaal per dag. Na 6 weken werden de volgende resultaten verkregen:

Dosis-response barnidipine: bloeddruk en hartfrequentie na 6 weken behandeling

parameter	placebo	10 mg	20 mg	30 mg
SiDBP (mmHg)	-5.3	-8.0	-8.6	-10.2
StDBP (mmHg)	-4.1	-7.2	-7.3	-8.6
SiSBP (mmHg)	- 9.3	-12.5	-12.7	-15.3
StSBP (mmHg)	- 7.8	-10.9	-15.2	-14.1
SiHF (spm)	+1.0	-1.6	+0.5	+1.1
StHF (spm)	+1.2	-1.9	+ 0.4	0.0
Responders (%)	17/50 (34%)	22/50 (44%)	22/45 (49%)	25/45 (56%)

DBP = diastolische bloeddruk; SBP = systolische bloeddruk; HF = hartfrequentie (in spm =slagen/ min) Si = zittend; St = staand

Bij paarsgewijze vergelijking van de SiDBP (primair eindpunt) tussen 20 mg barnidipine en placebo, en 30 mg barnidipine en placebo bleken significante dalingen ($p= 0.033$ en $p < 0.001$ respectievelijk). De barnidipine doseringen onderling zijn niet vergeleken. Na nog eens 6 weken werd het effect onderzocht van toenemende doses op het aantal patiënten, die onvoldoende reageerden op de therapie, d.w.z. een diastolische bloeddruk (zittend) van boven de 90 mm Hg en/of een afname van minder dan 10 mm Hg:

Dosis-response barnidipine: bloeddruk en hartfrequentie in non-responders na 6 weken behandeling

parameter	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
SiDBP (mmHg)	-4.3	-3.9	-5.0	-4.3
StDBP (mmHg)	-3.4	-2.4	-2.9	-3.7
SiSBP (mmHg)	- 2.7	-1.5	-6.3	-1.4
StSBP (mmHg)	- 3.9	-2.8	-1.8	+0.7
SiHF (spm)	-2.4	+0.5	-1.8	-2.0
StHF (spm)	-3.3	-0.1	- 1.5	-0.7
Responders (%)	13/32 (41%)	16/28 (57%)	12/20 (60%)	11/18 (61%)

DBP = diastolische bloeddruk; SBP = systolische bloeddruk; HF = hartfrequentie (in spm =slagen/ min) Si = zittend; St = staand

Tijdens behandeling met barnidipine 30 en 40 mg éénmaal daags traden relatief veel bijwerkingen op en relatief veel patiënten stopten met de therapie. Verder klinisch onderzoek geschiedde alleen met de 10 en 20 mg doses.

Fase III placebo gecontroleerd onderzoek

Document: Openbaar beoordelingsrapport CBG over Cyress
Versie: Definitief
Datum: 23-05-2001

Werkzaamheid ten opzichte van placebo werd verder onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde cross-over-studies met behulp van 24 uren ambulante bloeddrukmeting. Ook werd gekeken naar het effect van het stopzetten van de medicatie na normalisering van de bloeddruk. Na zes weken wisselden de groepen van medicatie. In de eerste studie werd éénmaal daags 20 mg barnidipine gegeven. De resultaten, verkregen na intention-to-treat analyse, zijn vermeld in de volgende tabel.

Bloeddruk en hartfrequentie met 20 mg barnidipine éénmaal daags (gemiddelde waarden met standaardafwijking, ambulante meting)

		Placebo	Barnidipine	Verschil	p-waarde
Aantal patiënten: 20					
24 uur	SBP (mm Hg)	153.3 ± 15.7	141.7 ± 12.3	-11.6	***
	DBP (mm Hg)	92.7 ± 11.5	86.3 ± 8.1	-6.4	***
	HF (spm)	72.1 ± 10.0	73.7 ± 8.9	1.6	NS
overdag	SBP (mm Hg)	159.6 ± 15.7	146.1 ± 11.0	-13.5	***
	DBP (mm Hg)	97.0 ± 11.9	89.0 ± 7.3	-8.0	***
	HF (spm)	74.5 ± 11.1	76.7 ± 10.7	2.4	**
's nachts	SBP (mm Hg)	138.1 ± 18.0	131.3 ± 18.5	-6.8	***
	DBP (mm Hg)	82.2 ± 12.1	79.0 ± 11.5	-3.2	**
	HF (spm)	66.2 ± 10.9	66.4 ± 8.4	0.2	NS

** p < 0.01, *** p < 0.001, NS niet significant

DBP = diastolische bloeddruk; SBP = systolische bloeddruk; HF = hartfrequentie (in spm = slagen/ min)

In deze studie bleek barnidipine de bloeddruk gedurende het hele etmaal stelselmatig en aanhoudend te verlagen. Zes patiënten bleven na overschakeling van barnidipine op placebo een lagere bloeddruk houden. De onderzoekers beschouwen dit als een placebo-effect. In de tweede studie werd 10 mg barnidipine éénmaal daags onderzocht:

Bloeddruk en hartfrequentie met 10 mg barnidipine éénmaal daags (gemiddelde waarden met standaardafwijking, ambulante meting)

		Placebo ¹	Barnidipine ¹	Verschil	p-waarde ¹	p-waarde ²
Aantal patiënten: 14						
24 uur	SBP (mm Hg)	138.7 (15.2)	135.8 (14.5)	-3.0	0.157	
	DBP (mm Hg)	84.2 (9.7)	82.3 (9.5)	-1.9	0.191	
	Pols (slag /min)	78.9 (8.9)	78.2 (10.5)	-0.8	0.670	
overdag	SBP (mm Hg)	143.7 (15.7)	139.3 (15.1)	-4.4	0.064	0.047*
	DBP (mm Hg)	87.8 (9.5)	84.7 (10.1)	-3.1	0.058	0.010*
	Polsslag (slag /min)	81.8 (9.3)	80.8 (10.5)	-1.1	0.597	0.530
's nachts	Polsslag (slag /min)	121.4 (15.2)	123.6 (15.0)	2.2	0.220	0.640
	SBP (mm Hg)	71.4 (12.1)	73.8 (9.2)	2.4	0.309	0.737
	DBP (mm Hg)	69.0 (9.5)	69.4 (11.0)	0.4	0.778	0.617

Document: Openbaar beoordelingsrapport CBG over Cyress
 Versie: Definitief
 Datum: 23-05-2001

¹ dag 07.00 - 24.00 uur; nacht 24.00 - 07.00 uur

² dag 09.00 - 17.00 uur; nacht 23.00 - 04.00 uur

DBP = diastolische bloeddruk; SBP = systolische bloeddruk;

Hieruit bleek een effect op de systolische en diastolische bloeddruk overdag, maar niet 's nachts. De nachtelijke waarden waren echter tijdens placebomedicatie al laag.

Vergelijkend onderzoek met andere antihypertensiva

Er werden vijf vergelijkende studies uitgevoerd met respectievelijk atenolol, enalapril, nitrendipine, amlodipine en hydrochloorthiazide. Alle studies hadden een dubbelblinde, gerandomiseerde parallele opzet, uitgevoerd in meerdere centra met een totale behandelingsduur van 12 weken. In twee studies werd 20 mg barnidipine éénmaal daags vergeleken met respectievelijk atenolol 50 mg en enalapril 20 mg éénmaal daags. Hierbij werden na 6 weken de volgende resultaten verkregen:

Effect op bloeddruk en hartfrequentie:

barnidipine 20 mg versus atenolol 50 mg en enalapril 20 mg na 6 weken behandeling

	N	SiDBP (mmHg)	SiHF (bpm)	Responders (%)
Barnidipine 20 mg	122	-8.9	0.8	53%
Atenolol 50 mg	120	-10.5	-9.3*	58%
Barnidipine 20 mg	75	-10.7	-1.1	60%
Enalapril 20 mg	77	-11.2	0.0	73%

* p = 0.05 t.o.v barnidipine

DBP = diastolische bloeddruk; HF = hartfrequentie (in spm =slagen/ min); Si = zittend; N= aantal patiënten

In de vergelijkende studie met atenolol werd vervolgens gedurende nog eens 6 weken aan de non-responders op barnidipine atenolol erbij gegeven en aan de non-responders op atenolol barnidipine. In deze groep trad een additioneel responspercentage op van respectievelijk 41 en 61%. In de vergelijkende studie met enalapril werd vervolgens gedurende nog eens 6 weken in de non-responders op barnidipine enalapril toegevoegd met een responspercentage van 57%. In de non-responders op enalapril werd deze behandeling vervangen door barnidipine met een responspercentage na 6 weken van 68%. Bij 58 patiënten werd de bloeddruk tevens ambulante gemeten, waarbij enalapril vooral 's nachts een sterker effect bleek te hebben.

In de drie overige studies werd begonnen met 10 mg barnidipine en het effect vergeleken met respectievelijk 10 mg nitrendipine, 5 mg amlodipine en 12,5 mg hydrochloorthiazide. In de eerste twee studies vond randomisatie plaats in een ratio van 2:1. Bij onvoldoende respons kon de dosering na 6 weken verdubbeld worden. Na 12 weken waren de resultaten als volgt:

Document: Openbaar beoordelingsrapport CBG over Cyress
Versie: Definitief
Datum: 23-05-2001

Effect op bloeddruk en hartfrequentie barnidipine 10/20 mg versus nitrendipine 10/20 mg, amlodipine 5/10 mg en hydrochloorthiazide 12,5/25 mg na 12 weken behandeling

	N	SiDBP (mmHg)	SiHF (bpm)	Responders (%)
Barnidipine 10/20 mg	96	-11.6	-1.6	43%
Nitrendipine 10/20 mg	46	-12.5	-1.4	51%
Barnidipine 10/20 mg	79	-16.9	-1.9	72%
Amlodipine 5/10 mg	31	-16.6	+1.3	78%
Barnidipine 10/20 mg	154	-13.3	-1.6*	73%
Hydrochloorthiazide 12.5/25 mg	151	-13.4	-0.9*	75%

*gemeten na 18 weken; DBP = diastolische bloeddruk; HF = hartfrequentie Si = zittend

Hierbij kunnen de volgende kanttekeningen geplaatst worden: Amlodipine 5 mg gaf na 6 weken behandeling een sterker bloeddrukdalend effect te zien dan barnidipine 10 mg, dat significant sterker was voor de staande systolische bloeddruk, maar na 12 weken waren de verschillen grotendeels verdwenen. In de vergelijkende studie met nitrendipine werden relatief lage doseringen nitrendipine gegeven. De studie met hydrochloorthiazide werd in totaal 18 weken gecontinueerd zonder dat enig verschil optrad, waarna zo nodig enalapril aan de behandeling toegevoegd kon worden. Dit was zo bij 11 patiënten uit de barnidipine-groep en 13 uit de hydrochloorthiazide-groep.

Ongecontroleerd lange-termijnonderzoek

Bij patiënten die meededen aan het dosis-respons onderzoek (zie boven) kon optioneel de behandeling met barnidipine gecontinueerd worden. Na een jaar was bij 91% van de 106 patiënten de bloeddruk genormaliseerd, al of niet na dosisaanpassing en co-medicatie.

De werkzaamheid van 10 en 20 mg barnidipine, al of niet gecombineerd met een diureticum of een ACE-remmer, na 1 jaar werd apart onderzocht in een open, ongecontroleerd onderzoek bij 220 bejaarde patiënten (75 jaar en ouder). Aan het begin van het onderzoek was de gemiddelde SiDBP 102 mmHg, na een jaar was dit 18,0 mm Hg lager. Hierbij gebruikte 51 % 10 mg barnidipine, 23 % 20 mg en 26 % combinatie-therapie.

Veiligheid

Overzicht

In de USA, Japan en Europa hebben in totaal 2178 personen barnidipine gebruikt. In Japan werd een afwijkende formulering gebruikt en in de USA gebruikten slechts 33 personen barnidipine. Een overzicht van de bijwerkingen, die in studies in Europa voorkwamen bij meer dan 2 % van de met barnidipine behandelde personen, is te zien in de volgende tabel.

Document: Openbaar beoordelingsrapport CBG over Cyress
 Versie: Definitief
 Datum: 23-05-2001

Bijwerkingen van barnidipine in Europese studies

	patiënten, 10 en 20 mg * (n= 1222)	gezonde vrijwilligers (n= 192)
Bijwerkingen > 1%	A	B
perifeer oedeem	134(11.0%)	6 (3.1%)
hoofdpijn	96 (7.9%)	94(49.0%)
blozen (vasodilatatie)	81 (6.6%)	22(11.5%)
bronchitis	71 (5.8%)	0 (0.0%)
palpitaties	45 (3.7%)	22(11.5%)
duizeligheid	36 (2.9%)	13 (6.8%)
infectie	30 (2.5%)	4 (2.1%)
cystitis	30 (2.5%)	0 (0.0%)
rugpijn	28 (2.3%)	0 (0.0%)
trauma	27 (2.2%)	0 (0.0%)
vaker hoesten	26 (2.1%)	0 (0.0%)
griepachtig syndroom	25 (2.0%)	1 (0.5%)

* Dit heeft ook betrekking op patiënten die direct starten met de 20 mg dosering hetgeen niet in overeenstemming is met het gebruik volgens de IB- tekst: start op 10 mg, zo nodig verhogen tot 20 mg éénmaal daags.

Bijwerkingen in relatie tot de dosis barnidipine

Van een aantal bijwerkingen is bekend dat ze zijn toe te schrijven zijn aan de farmacologische werking van dihydropyridine-calciumantagonisten, in het bijzonder. hoofdpijn, blozen, palpitaties en perifeer oedeem. Ook bij barnidipine zijn deze dosisafhankelijk, zoals blijkt uit het dosis-respons onderzoek gemeten na 6 weken behandeling:

Bijwerkingen van barnidipine in relatie tot de dosis.

	placebo	10 mg	20 mg	30 mg
aantal patiënten met minstens 1 bijwerking	6/50 (12%)	9/50 (18%)	14/49 (29%)	22/49 (45%)
perifeer oedeem	0 (0%)	2 (4%)	5 (10%)	9 (18%)
blozen	2 (4%)	1 (2%)	6 (13%)	8 (16%)
hoofdpijn	1 (2%)	2 (4%)	5 (10%)	7 (14%)
palpitaties	1 (2%)	2 (4%)	4 (8%)	6 (12%)
gestopt met medicatie	0/50 (0%)	1/50 (2%)	6/49 (12%)	7/49 (14%)

Bijwerkingen in vergelijkend onderzoek

Bijwerkingen ten opzichte van amlodipine en nitrendipine

De bijwerkingen van barnidipine (B, amlodipine (A) en nitrendipine N) staan

Document: Openbaar beoordelingsrapport CBG over Cyress
 Versie: Definitief
 Datum: 23-05-2001

vermeld in de volgende tabel. In de kolommen staan de percentages van de patiënten met de vermelde bijwerking.

Bijwerkingen van barnidipine in relatie tot amlodipine en nitrendipine

Bijwerking	B 10 + 20 mg (n=79)	A 5 + 10 mg (n=37)	B 10 + 20 mg (n=96)	N 10 + 20 mg (n=46)
Hoofdpijn	5.1%	8.1%	8.3%	4.3%
Perifeer oedeem	5.1%	5.4%	4.2%	15.2%
Vasodilatatie	5.1%	2.7%	6.3%	10.9%
Tachycardie	0%	5.4%	0%	2.1%
Palpitaties	0%	0%	3.1%	0%
Vertigo	1.3%	5.4%	3.1%	2.2%
Duizeligheid	3.8	0	2.1	0

Wat betreft vergelijking met atenolol, enalapril en hydrochloorthiazide zijn de volgende overzichten van belang:

Bijwerkingen ten opzichte van atenolol

	placebo	barnidipine 20 mg (n=126)	atenolol 50 mg (n=121)
hoofdpijn	10.2%	19.8%	9.9%
perifeer oedeem	1.0%	15.9%	3.3%
vasodilatatie	0.7%	11.9%	2.5%
palpitaties	1.4%	11.1%	0.8%
asthenie	1.4%	2.4%	6.6%
infectie	1.4%	5.6%	4.1%

Bijwerkingen ten opzichte van enalapril na 6 weken behandeling

	barnidipine 20 mg (n=77)	enalapril 20 mg (n=78)
vasodilatatie	11 (14.3%)	0 (0.0%)
hoofdpijn	8 (10.4%)	1 (1.3%)
perifeer oedeem	8 (10.4%)	0 (0.0%)
palpitaties	4 (5.2%)	0 (0.0%)

In de vergelijkende onderzoeken waarin de startdosis barnidipine 20 mg bedroeg waren meer uitvallers als gevolg van bijwerkingen in de barnidipine-groepen dan in de vergelijkingsgroepen: 17% versus 7% voor atenolol en 10% versus 3% voor enalapril.

Bijwerkingen ten opzichte van hydrochloorthiazide (HCTZ)

	barnidipine		HCTZ	
	n	%	n	%
Ten minste 1 bijwerking	110	69.2	94	60.3
Perifeer oedeem	25	15.7	5	3.3
Bronchitis	13	8.2	8	5.1
Rugpijn	8	5.0	5	3.2
Hoofdpijn	7	4.4	7	4.5
Vasodilatatie	7	4.4	1	0.6

Hydrochloorthiazide verminderde de HDL-cholesterol/triglyceriden-ratio met 6.0%, barnidipine met 1.5%. Bij andere studies met barnidipine zijn kleine veranderingen in het koolhydraat- en lipiden metabolisme gezien, maar er was geen duidelijk patroon te onderscheiden. Veranderingen van de leverfunctie kwamen sporadisch voor maar niet in significante mate ten opzichte van de controlegroep. Dit gold ook voor het optreden van rash. Gingivahyperplasie werd niet gemeld.

Gegevens over veiligheid na het in de handel komen van het product

In Japan is barnidipine in 1992 in de handel gekomen. Het aantal patiënten die barnidipine gebruiken wordt geschat op 236000 per maand. Het bijwerkingenprofiel in Japan komt overeen met wat uit de Europese klinische veiligheidsstudies blijkt.

Beoordeling en beschouwing

Beoordelingsaspecten

Barnidipine is de 13e calciumantagonist (en de 11e dihydropyridine) die in Nederland is geregistreerd voor de indicatie lichte tot matige essentiële hypertensie. Barnidipine werd ontwikkeld om een stof met een relatief hoge affiniteit voor vaatweefsel te verkrijgen. Er zijn geen aparte farmacodynamische eigenschappen geclaimd in vergelijking met andere dihydropyridines. De kinetiek van barnidipine wijkt niet sterk af van die van andere sterk lipofiele dihydropyridines. Van deze verbindingen is veel uit de literatuur bekend. De werkzaamheid, veiligheid en de gebruiksaspecten van Cyress zijn beoordeeld voor de indicatie lichte tot matige essentiële hypertensie, waarbij een dosering is aanbevolen van 10 mg éénmaal per dag, eventueel op geleide van het effect op te hogen tot 20 mg éénmaal per dag.

Voor Cyress, in een capsule met gereguleerde afgifte die éénmaal daags wordt ingenomen, is het noodzakelijk dat de werkzaamheid gedurende het gehele doseringsinterval is aangetoond. Wat betreft de veiligheidsaspecten van barnidipine is de aandacht vooral gericht op de verdraagbaarheid.

Net als bij andere dihydropyridine- calciumantagonisten komen bijwerkingen, die het gevolg zijn van het vaatverwijdende effect, zoals hoofdpijn, blozen, perifeer

oedeem, hartkloppingen en duizeligheid betrekkelijk vaak voor, speciaal bij oudere mensen. Deze bijwerkingen vormen een probleem wat betreft de therapietrouw en zijn de voornaamste reden voor het stoppen met de medicatie, vooral aan het begin van de behandeling.

Een apart punt betreft het effect op (cardiovasculaire) morbiditeit en mortaliteit. De incidentie van coronaire klachten bij gebruik van barnidipine lag binnen het bij populatiestudies te verwachten bereik. Natuurlijk kan aan de beschikbare gegevens beperkte waarde worden gehecht omdat het aantal bestudeerde patiënten laag was. Bij de beoordeling van de balans werkzaamheid/schadelijkheid van barnidipine gelden dezelfde criteria als voor andere antihypertensiva, zoals vastgelegd in de *Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal products in the Treatment of Hypertension (CPMP/EWP 238/95)*. In dit document staat dat de werkzaamheid van een nieuw antihypertensivum hoofdzakelijk wordt afgemeten aan het bloeddrukverlagend effect, dat een valide surrogaateindpunt is voor de beoogde afname van (cardiovasculaire) morbiditeit en mortaliteit. Alleen bij verdenking op schadelijke effecten van een nieuw antihypertensivum worden aparte studies naar de effecten op morbiditeit/mortaliteit en/of eindorgaanschade gevraagd. In recent voltooide vergelijkende studies is niet gevonden dat lang werkende dihydropyridines een significant anders effect hebben op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit dan andere antihypertensiva. In actuele WHO/-richtlijnen worden deze geneesmiddelen niet afgeraden voor eerstelijns gebruik. Derhalve is niet om deze studies gevraagd.

7. VERANTWOORDING VOOR DE TEKST VAN DEEL IB1

Het klinisch onderzoek naar de werkzaamheid was alleen voldoende voor de indicatie lichte tot matige essentiële hypertensie. Het onderzoek in risicogroepen was beperkt. Oudere patiënten werden in voldoende mate bestudeerd en aannemelijk is gemaakt dat er geen dosisaanpassing noodzakelijk is, al blijft voorzichtigheid geboden. Patiënten met leverinsufficiëntie en ernstige nierinsufficiëntie werden onvoldoende onderzocht en zijn derhalve uitgesloten van gebruik. Dit geldt ook voor patiënten met onbehandeld hartfalen, onstabiele angina pectoris en acuut myocardinfarct (in de eerste vier weken), waar de veiligheid van dihydropyridines hoe dan ook ter discussie staat. De informatie in de rubrieken waarschuwingen, overdosering en bijwerkingen verschilt op een groot aantal punten niet van die van andere langwerkende dihydropyridines. De rubriek interacties is in overeenstemming met de uitgevoerde studies. De informatie betreffende farmaco-dynamische eigenschappen is in overeenstemming met die van andere langwerkende dihydropyridines.

8. CONCLUSIE, OORDEEL VAN HET COLLEGE

Cyress kan met constante, voldoende kwaliteit worden geproduceerd.

De biobeschikbaarheid van barnidipine is laag en vertoont grote interindividuele variatie. Dit verschijnsel is van andere langwerkende, sterk lipofiele dihydropyridines bekend.

De bloeddrukverlagende werking is voldoende aangetoond met klinisch vergelijkend onderzoek. De bijwerkingen zijn vergelijkbaar met die van andere dihydropyridines.

De balans werkzaamheid/schadelijkheid is positief.

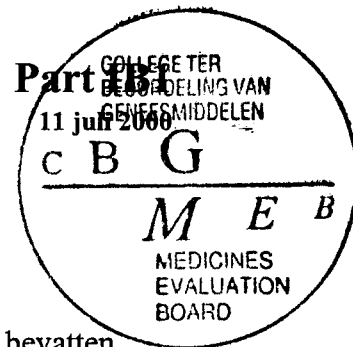
Document: Openbaar beoordelingsrapport CBG over Cyress
Versie: Definitief
Datum: 23-05-2001

9. LIJST VAN PUBLICATIES OVER DE IN HET REGISTRATIEDOSSIER OPGENOMEN KLINISCHE STUDIES

1. Spieker C. Efficacy and tolerability of once-daily barnidipine in the clinical management of patients with mild to moderate essential hypertension. *Blood Press*, 1998; 7(suppl 1): 15–21
2. Imai Y et al. Evaluation of the antihypertensive effect of barnidipine, a dihydropyridine calcium channel blocker, as determined by ambulatory blood pressure level averaged for 24h, daytime, and nighttime. *Barnidipine Study Group. Am J Hypertens*, 1997; 10(12pt1):1415–1419
3. Smilde et al. The long term efficacy and safety profile of barnidipine. *Int J Clin Prac (suppl)*, 2000; 114:20–26
4. Hart W & Holwerda NJ. Barnidipine, a novel calcium antagonist for once-daily treatment of hypertension: a multicenter, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Dutch Barnidipine Multicenter Study Group. Cardiovasc Drugs Ther*, 1997; 11(5): 637–643
5. Naber et al. Barnidipine monotherapy and combination therapy in older patients with essential hypertension: a long-term study. *Int J Clin Prac (suppl)*, 2000; 114:27–35
6. Otterstad JE and Ruilope LM. Treatment of hypertension in the very old. *Int J Clin Prac (suppl)*, 2000; 114:10–19.
7. Ruilope LM and Coca A. The role of combination therapy in the treatment of hypertension. *Blood Press (suppl)*, 1998; 1:22–26.
8. Van der Velden JW et al. Diversity and intensity of adverse events in the treatment of hypertension with barnidipine. *Blood Pressure*. 1998;7 (suppl 1): 27–29
9. Beudeker et al. Interaction profile and tolerability of barnidipine. *Int J Clin Prac (suppl)*, 2000; 114:36–40
10. Soejima K et al. Effect of barnidipine hydrochloride on the autonomic nervous system: difference between short- and long-acting components of calcium antagonists. *J Cardiol*, 1997; 30(1): 13–18
11. Van der Aar et al. In vitro drug-drug interaction studies with barnidipine hydrochloride. *ISSX Proceedings*, 1999; 14: 64

CYRESS®

Capsules met gereguleerde afgifte 10 mg



1 Naam van het geneesmiddel	Cyress® 10
2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling	<p>Cyress bevat barnidipine hydrochloride.</p> <p>Cyress® 10, capsules met geregistreerde afgifte bevatten 10 mg barnidipine hydrochloride overeenkomend met 9.3 mg barnidipine per capsule.</p> <p>Voor hulpstoffen zie rubriek 6.1.</p>
3 Farmaceutische vorm	<p>Capsules met gereguleerde afgifte</p> <p>Cyress® 10, capsules met gereguleerde afgifte zijn geel en gemerkt: 155 10</p>
4 Klinische gegevens	<p>4.1 Therapeutische indicaties</p> <p>Lichte tot matige essentiële hypertensie.</p> <p>4.2 Dosering en wijze van toediening</p> <p>Dosering</p> <p>De aanbevolen aanvangsdosis is 10 mg éénmaal daags. De dosis dient iedere dag, in de morgen, te worden ingenomen. Indien nodig kan de dosis worden verhoogd tot 20 mg éénmaal daags. De beslissing om op te hogen dient genomen te worden na volledige stabilisatie op de vorige dosis. Dit duurt over het algemeen ten minste 3 - 6 weken.</p> <p>Kinderen</p> <p>Omdat er geen gegevens zijn bij kinderen (jonger dan 18 jaar) dient barnidipine niet aan kinderen te worden toegediend.</p> <p>Oudere patiënten</p> <p>Bij oudere patiënten is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk. Extra aandacht in het begin van de behandeling is gewenst.</p> <p>Patiënten met nierfunctiestoornissen</p> <p>Bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen dient voorzichtigheid te worden betracht bij verhoging van de dosis van 10 naar 20 mg éénmaal daags. Zie de rubriek “Contra-indicaties” en de rubriek “Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik”.</p> <p>Patiënten met leverinsufficiëntie</p> <p>Zie de rubriek “Contra-indicaties”.</p>

Wijze van toediening

De capsules bij voorkeur met een glaasje water innemen. Cyress kan zowel vóór, tijdens als na de maaltijd worden ingenomen.

Combinaties

Cyress kan gecombineerd worden met bètablokkers of ACE-remmers.

4.3 Contra-indicaties

Gebleken overgevoeligheid voor één of meer bestandde(e)l(en) of voor dihydropyridines.

Leverinsufficiëntie. Ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 10 ml/min). Onstabiele angina pectoris en acuut myocardinfarct (in de eerste 4 weken). Onbehandeld hartfalen.

Bloedspiegels van barnidipine kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4 remmers (resultaten in vitro interactiestudies). Daarom mogen proteaseremmers, ketoconazol, itraconazol, erytromycine en claritromycine niet gelijktijdig gebruikt worden.

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij de toepassing van Cyress bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring tussen de 10 en 80 ml/min) (zie rubriek 4.2 "Dosering en wijze van toediening").

Bij patiënten met een verhoogd risico (bijvoorbeeld na een myocardinfarct) kan de combinatie van een calciumantagonist met een middel met een negatief inotroop effect aanleiding geven tot een decompensatio cordis, tot hypotensie of tot een nieuw myocardinfarct.

Evenals bij alle andere dihydropyridines dient voorzichtigheid te worden betracht bij de toepassing van Cyress bij patiënten met gestoorde linker-ventrikelfunctie, patiënten met een obstructie in het outflowkanaal van de linker-ventrikel en bij patiënten met alleen een rechter decompensatio cordis zoals een cor pulmonale. Barnidipine is niet onderzocht in NYHA klasse III of IV patiënten. Voorzichtigheid wordt ook aanbevolen als barnidipine wordt toegediend aan patiënten met 'sick sinus syndrome' (zonder 'pacemaker').

In vitro studies geven aan dat barnidipine gemetaboliseerd wordt door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). Het effect van geneesmiddelen, die het enzym CYP3A4 remmen of induceren op de farmacokinetiek van barnidipine is niet in *in vivo* interactiestudies onderzocht. Op basis van *in vitro* interactiestudies is voorzichtigheid geboden indien barnidipine wordt voorgeschreven met milde CYP3A4 remmers of induceerders (zie de rubriek "**Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**").

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer Cyress gelijktijdig met andere antihypertensieve geneesmiddelen wordt toegediend, kan een additief antihypertensief effect optreden.

Het farmacokinetisch interactieprofiel van barnidipine is niet volledig onderzocht. *In vitro* studies geven aan dat barnidipine gemetaboliseerd wordt door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). Het effect van geneesmiddelen, die het enzym CYP3A4 remmen of induceren, op de farmacokinetiek van barnidipine is niet in een *in vivo* interactiestudie onderzocht.

Uit *in vitro* gegevens blijkt dat ciclosporine het metabolisme van barnidipine kan remmen. Totdat *in vivo* informatie beschikbaar is, dient barnidipine niet te worden voorgeschreven met de sterke CYP3A4 remmers: proteaseremmers, ketoconazol, itraconazol, erytromycine en claritromycine (zie rubriek 4.3 "**Contra-indicaties**"). Voorzichtigheid dient betracht te worden bij gelijktijdig gebruik van milde CYP3A4 remmers of induceerders. Bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4 remmers wordt afgeraden de dosering van barnidipine te verhogen naar 20 mg.

In een specifieke interactiestudie leidde gelijktijdige toediening van cimetidine tot gemiddeld 2 maal hogere plasmaspiegels van barnidipine. Voorzichtigheid dient derhalve in acht te worden genomen als barnidipine gelijktijdig met cimetidine gebruikt wordt.

Indien barnidipine wordt gegeven met enzyminduceerders, bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine en rifampicine, kan een hogere barnidipine dosis nodig zijn. Indien een patiënt stopt met het gebruik van een enzyminduceerder, dient verlaging van de barnidipine dosering overwogen te worden.

Op grond van *in vitro* interactiestudies met onder andere simvastatine, metoprolol, diazepam en terfenadine wordt een effect van barnidipine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen, die worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 isoenzymen, onwaarschijnlijk geacht.

Uit een *in vivo* interactiestudie bleek dat barnidipine de farmacokinetiek van digoxine niet beïnvloedt.

In een specifieke interactiestudie deed alcohol de barnidipine plasmaspiegels met 40% toenemen, welke toename als klinisch niet relevant beschouwd kan worden. Zoals met alle vaatverwijdende en antihypertensieve middelen dient voorzichtigheid in acht te worden genomen als tegelijkertijd alcohol wordt ingenomen, daar dit hun effect kan potentiëren.

Hoewel de farmacokinetiek van barnidipine niet significant wordt beïnvloed door toediening met grapefruit sap, werd er een licht effect waargenomen.

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Gebruik bij zwangerschap

Er is geen klinische ervaring met barnidipine in de zwangerschap of tijdens borstvoeding. Dierproeven geven geen aanwijzingen voor directe schadelijke effecten voor de zwangerschap, embryonale/foetale of postnatale ontwikkeling. Alleen indirecte effecten zijn waargenomen (zie 5.3). De klasse van dihydropyridines kan de bevalling en geboorte verlengen, hetgeen niet met barnidipine werd waargenomen. Als gevolg hiervan mag barnidipine alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer de voordelen opwegen tegen het mogelijke risico voor de vrucht.

Gebruik tijdens borstvoeding

Uit dierexperimenteel onderzoek is komen vast te staan dat barnidipine (of metabolieten) wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het geven van borstvoeding wordt daarom ontraden tijdens het gebruik van barnidipine.

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

Er zijn geen gegevens bekend omtrent een mogelijk nadelig invloed van Cyress op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

Voorzichtigheid dient echter in acht genomen te worden omdat tijdens behandeling met antihypertensiva duizeligheid/vertigo kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

In vergelijkende, klinische onderzoeken waarbij Cyress in de aanbevolen dosering is gebruikt zijn de volgende bijwerkingen in meer dan 1% van de patiënten waargenomen: perifeer oedeem, flushes, hoofdpijn, duizeligheid/vertigo, palpitations. De symptomen hebben de neiging tijdens de behandeling af te nemen of te verdwijnen (binnen een maand voor perifeer oedeem en 2 weken voor flushes, hoofdpijn en palpitations). Huiduitslag en (reversibele) verhoging van alkalische fosfatase en serum transaminase zijn bekende bijwerkingen van andere dihydropyridines. Hoewel zelden voorbijgaande en reversibele verhogingen van leverenzymwaarden werden gerapporteerd, werden deze als klinisch niet relevant beschouwd.

Hoewel niet waargenomen is de volgende bijwerking, conform het gebruik van andere dihydropyridines, mogelijk van belang: gingiva hyperplasie.

Sommige dihydropyridines kunnen in zeldzame gevallen leiden tot precordiale pijn of angina pectoris. Zeer zelden kunnen patiënten met een eerder bestaande angina pectoris een toegenomen frequentie, duur of ernst van deze aanvallen ondervinden. Geïsoleerde gevallen van myocardinfarct kunnen mogelijk optreden.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering bekend.

Symptomen van intoxicatie

Klinische symptomen van een overdosis van calciumantagonisten ontwikkelen zich over het algemeen binnen 30 tot 60 minuten na inname van een dosis die vijf tot tien maal hoger is dan de therapeutische dosis. Hypotensie, elektrofysiologische effecten (sinusbradycardie, verlengde AV-geleidingstijd, tweede en derde graads AV-block), effecten op het centraal zenuwstelsel (sufheid, verwardheid en zelden convulsies), gastro-intestinale symptomen (misselijkheid en braken) en metabole effecten (hyperglycemie) kunnen op theoretische gronden worden verwacht.

Behandeling van intoxicatie

Bij intoxicatie is opname in een ziekenhuis geïndiceerd. Symptomatische behandeling en continue ECG-bewaking zijn aangewezen.

In geval van een overdosis dient zo snel mogelijk een maagspoeling te worden verricht.

Calcium (bij voorkeur in de vorm van een 10%-ige oplossing van calcium chloride) dient intraveneus (dosis 0.2 ml/kg lichaamsgewicht) te worden toegediend over een periode van vijf minuten, tot een totale dosis van 10 ml 10%. Dit ter bevordering van de contractiliteit van het myocard, verbetering van het sinusritme en de atrioventriculaire geleiding. Deze behandeling kan iedere 15 tot 20 minuten worden herhaald (tot maximaal 4 doses) op geleide van de reactie van de patiënt. Calciumspiegels dienen te worden gecontroleerd.

5 Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep:

Antihypertensiva. ATC-code: C08CA12.

Werkingsmechanisme:

Barnidipine (zuivere S,S isomeer) is een lipofiele 1,4-dihydropyridine calciumantagonist, met een hoge affiniteit voor de calciumkanalen van gladde spiercellen in de vaatwand. De receptorkinetiek van barnidipine kenmerkt zich door een gelijkmatig intredende werking en een sterke en langdurige binding. De afname in de perifere vaatweerstand bewerkstelligd door barnidipine leidt tot bloeddrukdaling. Dit antihypertensieve effect houdt bij gebruik van Cyress gedurende het gehele 24 uren dosisinterval aan.

Bij chronische toediening leidt het gebruik van Cyress niet tot verhoging van de basale hartfrequentie.

De invloed van barnidipine op cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit is niet onderzocht. Recent voltooide, gecontroleerde studies van andere langwerkende dihydropyridines geven echter bij hypertensie van ouderen dezelfde heilzame effecten op morbiditeit en mortaliteit aan als andere antihypertensiva.

Metabole effecten:

Barnidipine heeft geen negatief effect op het serumlipidenprofiel, noch op de glucosespiegel, noch op de elektrolyten in het bloed.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

De gelijktijdige inname van voedsel heeft geen statistisch significant effect op de AUC, C_{max} , T_{max} of $t_{1/2}$, na herhaalde toediening van Cyress® 20 aan gezonde individuen.

Na orale toediening van Cyress® 20 worden maximale plasmaspiegels verkregen na 5 tot 6 uur.

Cyress heeft een absolute biologische beschikbaarheid van 1.1%. Plasmaconcentraties van barnidipine kunnen tussen personen aanzienlijk variëren.

Distributie:

In vitro studies tonen aan dat barnidipine voor 26-32% wordt gebonden aan humane erythrocyten en in hoge mate (89-95%) wordt gebonden aan plasma-eiwitten. *In vitro* analyse van de eiwitcomponenten wijst erop dat barnidipine voornamelijk wordt gebonden aan serum-albumine, gevolgd door α_1 -zure glycoproteïne en 'high density' lipoproteïnen. Binding aan γ -globuline gebeurt in veel mindere mate.

In *in vitro* studies werden geen geneesmiddeleninteracties op basis van verdringing van plasma-eiwitbinding waargenomen.

Metabolisme:

Barnidipine wordt in hoge mate gemetaboliseerd tot niet-actieve metabolieten. Er vindt *in vivo* geen chirale inversie plaats van de zuivere S,S isomeer. Belangrijke reacties zijn de N-debenzylering van de zijketen, hydrolyse van de N-benzylpyrrolidine-ester, oxidatie van de 1,4-dihydropyridine ring, hydrolyse van de methylester en reductie van de nitrogroep. Het metabolisme van barnidipine lijkt voornamelijk gemedieerd te worden door de groep van CYP3A iso-enzymen.

Eliminatie:

Na herhaalde toediening van Cyress bedroeg de mediane terminale eliminatie plasmahalfwaardetijd 20 uur, volgens een twee-compartimenten analytisch model.

Eliminatie geschiedt voornamelijk door metabolisme.

Barnidipine en/of zijn metabolieten worden uitgescheiden in de faeces (60%), in de urine (40%) en in de adem (minder dan 1%). Er wordt geen barnidipine in onveranderde vorm via de urine uitgescheiden.

Speciale patientengroepen:

In patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie zijn de plasmaspiegels van barnidipine na een enkelvoudige dosering 3 tot 4 maal hoger dan in gezonde vrijwilligers. De variabiliteit in plasmaspiegels neemt toe.

In patiënten met nierfunctiestoornissen die geen dialyse behoeven, zijn de plasmaspiegels van barnidipine gemiddeld 2 maal hoger dan in gezonde vrijwilligers. In patiënten die dialyse behoeven, is de gemiddelde plasmaspiegel ruim 3 maal hoger dan in gezonde vrijwilligers, terwijl de variabiliteit sterk is toegenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Bij proefdieren zijn geen aanwijzingen gevonden voor een veiligheidsrisico voor de mens. Dit is gebaseerd op gegevens uit farmacologische studies met betrekking tot de veiligheid, en gegevens over toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeniteit, en reproductietoxiciteit.

Bij doseringen die toxisch voor de moeder waren werd, evenals met andere dihydropyridines, embryotoxiciteit waargenomen (vermeerderde resorpties en foetale dood).

6 Farmaceutische eigenschappen**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Cyress capsules bevatten als hulpstoffen:

capsule-inhoud:

carboxymethylethylcellulose, polysorbaat 80, sucrose, ethylcellulose en talk.

capsulewand:

titanium dioxide (E171), geel ijzeroxide (E172) en gelatine.

drukinkt:

schellak, industrieel-gemethyleerde alcohol, gezuiverd water, soja lecithine, ethoxyethanol, dimethylpolysiloxaan en zwart ijzeroxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Niet bewaren boven 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cyress capsules met gereguleerde afgifte zijn verpakt in dozen met 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 of 100 capsules in aluminium-aluminium (met PVC en polyamide coating) doordrukstrips; of in dozen met 50, 56, 98 of 100 capsules in aluminium-PVC (met PVDC coating) doordrukstrips in een aluminium zakje. Een doordrukstrip bevat 7, 10 of 14 capsules.

6.6 Gebruiksaanwijzing / verwerkingsinstructies

Haal de granules niet uit de capsule.

7 Naam en permanent adres of officiële vestigingsplaats van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Yamanouchi Pharma B.V.
Elisabethhof 17
2353 EW Leiderdorp

8 Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

Cyress is in het register ingeschreven onder RVG 20554 (capsules met gereguleerde afgifte 10 mg).

9 Datum van de eerste goedkeuring/verlening van de samenvatting

14 juni 1999

10 Datum (gedeeltelijke) herziening van de samenvatting

11 juli 2000

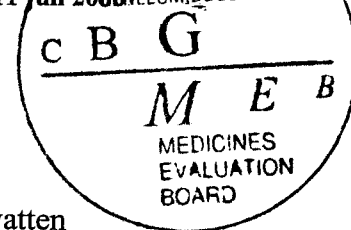
02 AUG. 2000

GOEDGEKEURD

CYRESS®

Capsules met gereguleerde afgifte 20 mg

Part B
11 juli 2006
COLLEGE TER
BEOORDELING VAN
GENEESMIDDELEN



- 1 Naam van het geneesmiddel** Cyress® 20
- 2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling** Cyress bevat barnidipine hydrochloride.
Cyress® 20, capsules met geregistreerde afgifte bevatten 20 mg barnidipine hydrochloride overeenkomend met 18.6 mg barnidipine per capsule.
Voor hulpstoffen zie rubriek 6.1.
- 3 Farmaceutische vorm** Capsules met gereguleerde afgifte
Cyress® 20, capsules met gereguleerde afgifte zijn geel en gemerkt: 155 20
- 4 Klinische gegevens**
- 4.1 Therapeutische indicaties**
Lichte tot matige essentiële hypertensie.
- 4.2 Dosering en wijze van toediening**
- Dosering**
De aanbevolen aanvangsdosis is 10 mg éénmaal daags. De dosis dient iedere dag, in de morgen, te worden ingenomen. Indien nodig kan de dosis worden verhoogd tot 20 mg éénmaal daags. De beslissing om op te hogen dient genomen te worden na volledige stabilisatie op de vorige dosis. Dit duurt over het algemeen ten minste 3 - 6 weken.
- Kinderen**
Omdat er geen gegevens zijn bij kinderen (jonger dan 18 jaar) dient barnidipine niet aan kinderen te worden toegediend.
- Oudere patiënten**
Bij oudere patiënten is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk. Extra aandacht in het begin van de behandeling is gewenst.
- Patiënten met nierfunctiestoornissen**
Bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen dient voorzichtigheid te worden betracht bij verhoging van de dosis van 10 naar 20 mg éénmaal daags. Zie de rubriek “**Contra-indicaties**” en de rubriek “**Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik**”.
- Patiënten met leverinsufficiëntie**
Zie de rubriek “**Contra-indicaties**”.

Wijze van toediening

De capsules bij voorkeur met een glaasje water innemen. Cyress kan zowel vóór, tijdens als na de maaltijd worden ingenomen.

Combinaties

Cyress kan gecombineerd worden met bètablokkers of ACE-remmers.

4.3 Contra-indicaties

Gebleken overgevoeligheid voor één of meer bestandde(e)l(en) of voor dihydropyridines.

Leverinsufficiëntie. Ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 10 ml/min). Onstabiele angina pectoris en acuut myocardinfarct (in de eerste 4 weken). Onbehandeld hartfalen.

Bloedspiegels van barnidipine kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4 remmers (resultaten in vitro interactiestudies). Daarom mogen proteaseremmers, ketoconazol, itraconazol, erytromycine en claritromycine niet gelijktijdig gebruikt worden.

4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij de toepassing van Cyress bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring tussen de 10 en 80 ml/min) (zie rubriek 4.2 "Dosering en wijze van toediening").

Bij patiënten met een verhoogd risico (bijvoorbeeld na een myocardinfarct) kan de combinatie van een calciumantagonist met een middel met een negatief inotroop effect aanleiding geven tot een decompensatio cordis, tot hypotensie of tot een nieuw myocardinfarct.

Evenals bij alle andere dihydropyridines dient voorzichtigheid te worden betracht bij de toepassing van Cyress bij patiënten met gestoorde linker-ventrikel functie, patiënten met een obstructie in het outflowkanaal van de linker-ventrikel en bij patiënten met alleen een rechter decompensatio cordis zoals een cor pulmonale. Barnidipine is niet onderzocht in NYHA klasse III of IV patiënten. Voorzichtigheid wordt ook aanbevolen als barnidipine wordt toegediend aan patiënten met 'sick sinus syndrome' (zonder 'pacemaker').

In vitro studies geven aan dat barnidipine gemetaboliseerd wordt door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). Het effect van geneesmiddelen, die het enzym CYP3A4 remmen of induceren op de farmacokinetiek van barnidipine is niet in *in vivo* interactiestudies onderzocht. Op basis van *in vitro* interactiestudies is voorzichtigheid geboden indien barnidipine wordt voorgeschreven met milde CYP3A4 remmers of induceerders (zie de rubriek "**Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**").

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer Cyress gelijktijdig met andere antihypertensieve geneesmiddelen wordt toegediend, kan een additief antihypertensief effect optreden.

Het farmacokinetisch interactieprofiel van barnidipine is niet volledig onderzocht. *In vitro* studies geven aan dat barnidipine gemetaboliseerd wordt door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). Het effect van geneesmiddelen, die het enzym CYP3A4 remmen of induceren, op de farmacokinetiek van barnidipine is niet in een *in vivo* interactiestudie onderzocht.

Uit *in vitro* gegevens blijkt dat ciclosporine het metabolisme van barnidipine kan remmen. Totdat *in vivo* informatie beschikbaar is, dient barnidipine niet te worden voorgeschreven met de sterke CYP3A4 remmers: proteaseremmers, ketoconazol, itraconazol, erytromycine en claritromycine (zie rubriek 4.3 "**Contra-indicaties**"). Voorzichtigheid dient betracht te worden bij gelijktijdig gebruik van milde CYP3A4 remmers of induceerders. Bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4 remmers wordt afgeraden de dosering van barnidipine te verhogen naar 20 mg.

In een specifieke interactiestudie leidde gelijktijdige toediening van cimetidine tot gemiddeld 2 maal hogere plasmaspiegels van barnidipine. Voorzichtigheid dient derhalve in acht te worden genomen als barnidipine gelijktijdig met cimetidine gebruikt wordt.

Indien barnidipine wordt gegeven met enzyminduceerders, bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine en rifampicine, kan een hogere barnidipine dosis nodig zijn. Indien een patiënt stopt met het gebruik van een enzyminduceerder, dient verlaging van de barnidipine dosering overwogen te worden.

Op grond van *in vitro* interactiestudies met onder andere simvastatine, metoprolol, diazepam en terfenadine wordt een effect van barnidipine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen, die worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 isoenzymen, onwaarschijnlijk geacht.

Uit een *in vivo* interactiestudie bleek dat barnidipine de farmacokinetiek van digoxine niet beïnvloedt.

In een specifieke interactiestudie deed alcohol de barnidipine plasmaspiegels met 40% toenemen, welke toename als klinisch niet relevant beschouwd kan worden. Zoals met alle vaatverwijdende en antihypertensieve middelen dient voorzichtigheid in acht te worden genomen als tegelijkertijd alcohol wordt ingenomen, daar dit hun effect kan potentiëren.

Hoewel de farmacokinetiek van barnidipine niet significant wordt beïnvloed door toediening met grapefruit sap, werd er een licht effect waargenomen.

4.6 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding

Gebruik bij zwangerschap

Er is geen klinische ervaring met barnidipine in de zwangerschap of tijdens borstvoeding. Dierproeven geven geen aanwijzingen voor directe schadelijke effecten voor de zwangerschap, embryonale/foetale of postnatale ontwikkeling. Alleen indirecte effecten zijn waargenomen (zie 5.3). De klasse van dihydropyridines kan de bevalling en geboorte verlengen, hetgeen niet met barnidipine werd waargenomen. Als gevolg hiervan mag barnidipine alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer de voordelen opwegen tegen het mogelijke risico voor de vrucht.

Gebruik tijdens borstvoeding

Uit dierexperimenteel onderzoek is komen vast te staan dat barnidipine (of metabolieten) wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het geven van borstvoeding wordt daarom ontraden tijdens het gebruik van barnidipine.

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

Er zijn geen gegevens bekend omtrent een mogelijk nadelig invloed van Cyress op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

Voorzichtigheid dient echter in acht genomen te worden omdat tijdens behandeling met antihypertensiva duizeligheid/vertigo kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

In vergelijkende, klinische onderzoeken waarbij Cyress in de aanbevolen dosering is gebruikt zijn de volgende bijwerkingen in meer dan 1% van de patiënten waargenomen: perifeer oedeem, flushes, hoofdpijn, duizeligheid/vertigo, palpitations. De symptomen hebben de neiging tijdens de behandeling af te nemen of te verdwijnen (binnen een maand voor perifeer oedeem en 2 weken voor flushes, hoofdpijn en palpitations). Huiduitslag en (reversibele) verhoging van alkalische fosfatase en serum transaminase zijn bekende bijwerkingen van andere dihydropyridines. Hoewel zelden voorbijgaande en reversibele verhogingen van leverenzymwaarden werden gerapporteerd, werden deze als klinisch niet relevant beschouwd.

Hoewel niet waargenomen is de volgende bijwerking, conform het gebruik van andere dihydropyridines, mogelijk van belang: gingiva hyperplasie.

Sommige dihydropyridines kunnen in zeldzame gevallen leiden tot precordiale pijn of angina pectoris. Zeer zelden kunnen patiënten met een eerder bestaande angina pectoris een toegenomen frequentie, duur of ernst van deze aanvallen ondervinden. Geïsoleerde gevallen van myocardinfarct kunnen mogelijk optreden.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering bekend.

Symptomen van intoxicatie

Klinische symptomen van een overdosis van calciumantagonisten ontwikkelen zich over het algemeen binnen 30 tot 60 minuten na inname van een dosis die vijf tot tien maal hoger is dan de therapeutische dosis. Hypotensie, elektrofysiologische effecten (sinusbradycardie, verlengde AV-geleidingstijd, tweede en derde graads AV-block), effecten op het centraal zenuwstelsel (sufheid, verwardheid en zelden convulsies), gastro-intestinale symptomen (misselijkheid en braken) en metabole effecten (hyperglycemie) kunnen op theoretische gronden worden verwacht.

Behandeling van intoxicatie

Bij intoxicatie is opname in een ziekenhuis geïndiceerd.

Symptomatische behandeling en continue ECG-bewaking zijn aangewezen.

In geval van een overdosis dient zo snel mogelijk een maagspoeling te worden verricht.

Calcium (bij voorkeur in de vorm van een 10%-ige oplossing van calcium chloride) dient intraveneus (dosis 0.2 ml/kg lichaamsgewicht) te worden toegediend over een periode van vijf minuten, tot een totale dosis van 10 ml 10%. Dit ter bevordering van de contractiliteit van het myocard, verbetering van het sinusritme en de atrioventriculaire geleiding. Deze behandeling kan iedere 15 tot 20 minuten worden herhaald (tot maximaal 4 doses) op geleide van de reactie van de patiënt. Calciumspiegels dienen te worden gecontroleerd.

5 Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep:

Antihypertensiva. ATC-code: C08CA12.

Werkingsmechanisme:

Barnidipine (zuivere S,S isomeer) is een lipofiele 1,4-dihydropyridine calciumantagonist, met een hoge affiniteit voor de calciumkanalen van gladde spiercellen in de vaatwand. De receptorkinetiek van barnidipine kenmerkt zich door een gelijkmatig intredende werking en een sterke en langdurige binding. De afname in de perifere vaatweerstand bewerkstelligd door barnidipine leidt tot bloeddrukdaling. Dit antihypertensieve effect houdt bij gebruik van Cyress gedurende het gehele 24 uren dosisinterval aan.

Bij chronische toediening leidt het gebruik van Cyress niet tot verhoging van de basale hartfrequentie.

De invloed van barnidipine op cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit is niet onderzocht. Recent voltooide, gecontroleerde studies van andere langwerkende dihydropyridines geven echter bij hypertensie van ouderen dezelfde heilzame effecten op morbiditeit en mortaliteit aan als andere antihypertensiva.

Metabole effecten:

Barnidipine heeft geen negatief effect op het serumlipidenprofiel, noch op de glucosespiegel, noch op de elektrolyten in het bloed.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

De gelijktijdige inname van voedsel heeft geen statistisch significant effect op de AUC, C_{max} , T_{max} of $t_{1/2}$, na herhaalde toediening van Cyress® 20 aan gezonde individuen.

Na orale toediening van Cyress® 20 worden maximale plasmaspiegels verkregen na 5 tot 6 uur.

Cyress heeft een absolute biologische beschikbaarheid van 1.1%. Plasmaconcentraties van barnidipine kunnen tussen personen aanzienlijk variëren.

Distributie:

In vitro studies tonen aan dat barnidipine voor 26-32% wordt gebonden aan humane erythrocyten en in hoge mate (89-95%) wordt gebonden aan plasma-eiwitten. *In vitro* analyse van de eiwitcomponenten wijst erop dat barnidipine voornamelijk wordt gebonden aan serum-albumine, gevolgd door α_1 -zure glycoproteïne en 'high density' lipoproteïnen. Binding aan γ -globuline gebeurt in veel mindere mate.

In *in vitro* studies werden geen geneesmiddeleninteracties op basis van verdringing van plasma-eiwitbinding waargenomen.

Metabolisme:

Barnidipine wordt in hoge mate gemetaboliseerd tot niet-actieve metabolieten. Er vindt *in vivo* geen chirale inversie plaats van de zuivere S,S isomeer. Belangrijke reacties zijn de N-debenzylering van de zijketen, hydrolyse van de N-benzylpyrrolidine-ester, oxidatie van de 1,4-dihydropyridine ring, hydrolyse van de methylester en reductie van de nitrogroep. Het metabolisme van barnidipine lijkt voornamelijk gemedieerd te worden door de groep van CYP3A iso-enzymen.

Eliminatie:

Na herhaalde toediening van Cyress bedroeg de mediane terminale eliminatie plasmahalfwaardetijd 20 uur, volgens een twee-compartimenten analytisch model.

Eliminatie geschiedt voornamelijk door metabolisme.

Barnidipine en/of zijn metabolieten worden uitgescheiden in de faeces (60%), in de urine (40%) en in de adem (minder dan 1%). Er wordt geen barnidipine in onveranderde vorm via de urine uitgescheiden.

Speciale patientengroepen:

In patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie zijn de plasmaspiegels van barnidipine na een enkelvoudige dosering 3 tot 4 maal hoger dan in gezonde vrijwilligers. De variabiliteit in plasmaspiegels neemt toe.

In patiënten met nierfunctiestoornissen die geen dialyse behoeven, zijn de plasmaspiegels van barnidipine gemiddeld 2 maal hoger dan in gezonde vrijwilligers. In patiënten die dialyse behoeven, is de gemiddelde plasmaspiegel ruim 3 maal hoger dan in gezonde vrijwilligers, terwijl de variabiliteit sterk is toegenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Bij proefdieren zijn geen aanwijzingen gevonden voor een veiligheidsrisico voor de mens. Dit is gebaseerd op gegevens uit farmacologische studies met betrekking tot de veiligheid, en gegevens over toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeniteit, en reproductietoxiciteit.

Bij doseringen die toxisch voor de moeder waren werd, evenals met andere dihydropyridines, embryotoxiciteit waargenomen (vermeerderde resorpties en foetale dood).

6 Farmaceutische eigenschappen**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Cyress capsules bevatten als hulpstoffen:

capsule-inhoud:

carboxymethylethylcellulose, polysorbaat 80, sucrose, ethylcellulose en talk.

capsulewand:

titanium dioxide (E171), geel ijzeroxide (E172) en gelatine.

drukinkt:

schellak, industrieel-gemethyleerde alcohol, gezuiverd water, soja lecithine, ethoxyethanol, dimethylpolysiloxaan en zwart ijzeroxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Niet bewaren boven 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cyress capsules met gereguleerde afgifte zijn verpakt in dozen met 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98 of 100 capsules in aluminium-aluminium (met PVC en polyamide coating) doordrukstrips; of in dozen met 50, 56, 98 of 100 capsules in aluminium-PVC (met PVDC coating) doordrukstrips in een aluminium zakje. Een doordrukstrip bevat 7, 10 of 14 capsules.

6.6 Gebruiksaanwijzing / verwerkingsinstructies

Haal de granules niet uit de capsule.

7 Naam en permanent adres of officiële vestigingsplaats van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Yamanouchi Pharma B.V.
Elisabethhof 17
2353 EW Leiderdorp

8 Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

Cyress is in het register ingeschreven onder RVG 20555 (capsules met gereguleerde afgifte 20 mg).

9 Datum van de eerste goedkeuring/verlening van de samenvatting

14 juni 1999

10 Datum (gedeeltelijke) herziening van de samenvatting

11 juli 2000

02 AUG. 2000

GOEDGEKEURD