

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lertec 10 mg/10 mg, filmomhulde tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg enalaprilmaleaat (overeenkomend met 7,64 mg enalapril) en 10 mg lercanidipinehydrochloride (overeenkomend met 9,44 mg lercanidipine).

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 102,0 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde biconvexe tabletten van 8,5 mm.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van essentiële hypertensie bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht door lercanidipine 10 mg alleen.

De vaste combinatie Lertec 10 mg/10 mg dient niet te worden gebruikt als initiële behandeling van hypertensie.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht door lercanidipine 10 mg alleen, kunnen naar een hogere dosering van 20 mg lercanidipine worden getitreerd, of worden omgezet op een vaste combinatie Lertec 10 mg/10 mg.

Individuele dosis titratie met de bestanddelen kan worden aanbevolen. Wanneer er een klinische aanleiding voor bestaat, kan een directe overzetting van monotherapie naar de vaste combinatie worden overwogen.

#### Dosering

De aanbevolen dosis bedraagt éénmaal daags één tablet, tenminste 15 minuten voor de maaltijd.

#### *Oudere patiënten:*

De dosis is afhankelijk van de nierfunctie van de patiënt (zie “Gebruik bij nierfunctiestoornissen”)

#### *Nierfunctiestoornissen:*

Lertec is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctievermindering (creatinineklaring < 30 ml/min) of bij patiënten die gedialyseerd worden (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Bijzondere

zorgvuldigheid is geboden wanneer een behandeling wordt gestart bij patiënten met milde tot matige nierfunctievermindering.

*Leverfunctiestoornissen:*

Lertec is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctievermindering. Bijzondere zorgvuldigheid is geboden wanneer een behandeling wordt gestart bij patiënten met milde tot matige leverfunctievermindering.

*Pediatische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van Lertec bij pediatische patiënten voor de indicatie hypertensie.

Wijze van toediening

*Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel:*

- De behandeling moet bij voorkeur worden toegediend in de ochtend ten minste 15 minuten voor het ontbijt.
- Dit product dient niet te worden toegediend met grapefruitsap (zie rubriek 4.3 en 4.5).

**4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor welke ACE-remmer of dihydropyridine calcium kanaal blokker dan ook, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Geschiedenis van angio-oedeem geassocieerd met behandeling met ACE-remmers.
- Erfelijke of idiopathische angio-oedeem.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Obstructie in het uitstroomkanaal van het linker ventrikel.
- Onbehandelde decompensatio cordis.
- Instabiele angina pectoris of recent (binnen 1 maand) myocardinfarct.
- Ernstige leverfunctiestoornis.
- Ernstige nierfunctiestoornis (GFR < 30 ml/min) en bij patiënten die gedialyseerd worden.
- Gelijktijdig gebruik met:
  - sterke CYP3A4 remmers (zie rubriek 4.5)
  - ciclosporine (zie rubriek 4.5)
  - grapefruit of grapefruitsap (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met enalapril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

Het gelijktijdige gebruik van Lertec met aliskiren bevattende producten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (zie rubriek 4.5 en 5.1).

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

**Symptomatische hypotensie**

Symptomatische hypotensie komt zelden voor bij ongecompliceerde hypertensieve patiënten. Bij hypertensieve patiënten die enalapril gebruiken, lijkt het waarschijnlijker dat er symptomatische hypotensie optreedt, wanneer er bij de patiënt volume depletie is opgetreden, bijvoorbeeld door diuretica gebruik, een zout beperkt dieet, dialyse, diarree of braken (zie rubriek 4.5). Bij patiënten met hartfalen, al dan niet gepaard gaand met renale insufficiëntie, is symptomatische hypotensie waargenomen. Dit is het meest waarschijnlijk bij die patiënten met meer ernstige vormen van hartfalen, zoals blijkt uit het gebruik van hoge doseringen lisdiuretica, hyponatriëmie of functionele nierfunctiestoornissen. Bij deze patiënten dient de therapie te worden ingezet onder medische

supervisie en de patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden gehouden bij iedere dosisaanpassing van enalapril en/of het diureticum. Dezelfde overwegingen zijn van toepassing op patiënten met ischemische hart- of cerebrovasculaire aandoeningen, bij wie een excessieve daling van de bloeddruk kan leiden tot een myocard infarct of een cerebrovasculair accident. Wanneer er hypotensie optreedt, dient de patiënt op de rug te worden gelegd en, zonedig dient een intraveneus infuus met fysiologisch zout te worden toegediend. Een voorbijgaande hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor verdere doses, die gewoonlijk zonder problemen kunnen worden gegeven wanneer het bloeddruk is toegenomen na volume expansie.

Bij sommige patiënten met hartfalen, en die een normale bloeddruk hebben, kan een additionele bloeddrukdaling optreden met enalapril. Dit effect is voorzien en geen reden tot het staken van de behandeling. Wanneer hypotensie symptomatisch wordt, kan een dosisreductie en/of het staken van het diureticum en/of enalapril noodzakelijk zijn.

### **Sick-sinus syndroom**

Lercanidipine moet met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met het sicksinus syndroom (zonder pacemaker).

### **Links ventriculaire functiestoornis**

Hoewel studies naar de haemodynamische toestand geen vermindering van de ventrikel functie onthulden, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een functiestoornis van het linker ventrikel.

### **Ischemische hartaandoeningen**

Er zijn aanwijzingen dat bepaalde kortwerkende dihydropyridines mogelijk gepaard gaan met een verhoogd cardiovasculair risico bij patiënten met ischemische hartaandoeningen. Hoewel lercanidipine langwerkend is, is voorzichtigheid vereist bij die patiënten. Sommige dihydropyridines kunnen in zeldzame gevallen leiden tot precordiale pijn of angina pectoris. Zeer zelden neemt bij patiënten met bestaande angina pectoris de frequentie, de duur of de ernst van deze aanvallen toe. Geïsoleerde gevallen van myocardinfarct kunnen waargenomen worden (zie rubriek 4.8).

### **Nierfunctiestoornissen**

Bijzondere voorzichtigheid is geboden met enalapril aan het begin van de behandeling van patiënten met milde tot matige nierfunctiestoornissen. Routinematige bewaking van serum kalium en creatinine zijn onderdeel van de normale medische zorg voor deze patiënten.

Nierfalen is gemeld in associatie met enalapril, met name bij patiënten met ernstig hartfalen of onderliggend nierlijden, met inbegrip van nierarteriestenose. Wanneer direct vastgesteld en goed behandeld, is nierfalen in associatie met enalaprilbehandeling doorgaans omkeerbaar.

Sommige hypertensie patiënten zonder duidelijk pre-existente nieraandoening, hebben een toename van het bloedureum en creatinine ontwikkeld wanneer enalapril gelijktijdig werd toegediend met een diureticum. Reductie van de enalaprildosering en/of het staken van het diureticum kan nodig zijn. In dit geval dient de mogelijkheid van een onderliggende nierarteriestenose te worden overwogen (zie rubriek 4.4, renovasculaire hypertensie).

### **Renovasculaire hypertensie**

Er is een verhoogd risico op hypotensie en nierinsufficiëntie wanneer patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar slechts één werkende nier behandeld worden met ACE-remmer. Verlies van de nierfunctie kan optreden met slechts geringe veranderingen in het serumcreatinine. De behandeling van deze patiënten dient onder strikt medisch toezicht te worden gestart met een lage dosering en voorzichtige dosistitratie en controle van de nierfunctie.

### **Niertransplantatie**

Er is geen ervaring met het gebruik van lercanidipine of enalapril bij patiënten die recentelijk een niertransplantatie hebben ondergaan.

Behandeling met Lertec bij deze patiënten is daarom niet aanbevolen.

### **Leverfalen**

Het bloeddrukverlagend effect kan worden versterkt bij patiënten met leverfunctiestoornissen.

In zeldzame gevallen zijn ACE-remmers geassocieerd met een syndroom dat start met cholestatische geelzucht of hepatitis en dat zich ontwikkelt tot een fulminerende levernecrose en soms leidt tot overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is niet bekend. Patiënten die ACE-remmers krijgen en die geelzucht of een aanzienlijke stijging van de leverenzymen ontwikkelen, dienen te stoppen met ACE-remmers en dienen een adequate medische behandeling te krijgen.

### **Peritoneale dialyse**

Bij patiënten die peritoneale dialyse ondergingen, is lercanidipine in verband gebracht met de ontwikkeling van troebel peritoneaal effluent. De troebelheid is het gevolg van een verhoogde triglyceridenconcentratie in het peritoneale effluent. Hoewel het werkingsmechanisme niet bekend is, blijkt de troebelheid snel na stopzetting van lercanidipine te verdwijnen. Dit is een belangrijk verband dat geweten moet zijn, omdat troebel peritoneaal effluent abusievelijk kan worden gezien als infectieve peritonitis met daaropvolgende onnodige ziekenhuisopname en toediening van empirische antibiotica.

### **Neutropenie/agranulocytose**

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn waargenomen bij patiënten die ACE-remmers ontvangen. Bij patiënten met een normale nierfunctie en zonder andere risicofactoren komt neutropenie zelden voor. Enalapril dient met de grootst mogelijke voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met collageen vaatlijden, immunosuppressiva behandeling, behandeling met allopurinol, procaïnamide of een combinatie van deze risicofactoren, in het bijzonder als er sprake is van preexistente nierfunctie vermindering. Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties die in een aantal gevallen niet reageerde op een intensieve antibiotische behandeling. Wanneer enalapril wordt gebruikt bij deze patiënten, wordt geadviseerd om regelmatig het aantal witte bloedcellen te bepalen en patiënten dienen te worden geïnstrueerd om ieder teken dat wijst op een infectie te melden.

### **Overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem**

Angioneurotisch oedeem van het gezicht, de extremiteiten, de lippen, de tong, de stembanden en/of het strottenhoofd, is gerapporteerd bij ACE-remmer gebruikers, met inbegrip van enalapril. Dit kan op elk moment van de behandeling optreden. In dergelijke gevallen dient enalapril onmiddellijk gestaakt te worden en adequate controle dient te worden ingesteld om er zeker van te zijn dat alle symptomen volledig zijn verdwenen voordat de patiënt wordt ontslagen uit het ziekenhuis. Zelfs in gevallen waarbij alleen de zwelling zich beperkte tot de tong, zonder ademhalingsproblemen, kunnen patiënten langdurige observatie vereisen omdat behandeling met antihistaminica en corticosteroïden mogelijk niet voldoende zijn. Zeer zelden zijn sterfgevallen gemeld, als gevolg van angio-oedeem geassocieerd met de larynx of tong oedeem. Patiënten met betrokkenheid van de tong, glottis of larynx zullen waarschijnlijk een luchtwegobstructie ervaren, vooral die met een voorgeschiedenis met een luchtwegenoperatie. Wanneer er betrokkenheid is van de tong, glottis of larynx die waarschijnlijk een luchtwegobstructie veroorzaken, zal passende behandeling, mogelijk subcutane epinefrine oplossing 1:1000 (0,3ml tot 0,5 ml) en/of andere maatregelen om een vrije luchtweg te garanderen, onmiddellijk moeten worden toegediend.

Van negroïde patiënten die ACE-remmers ontvangen, is gemeld dat zij een hogere incidentie van angio-oedeem hebben in vergelijking tot niet-negroïden.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem ongerelateerd aan ACE-remmer behandeling, kan er een hoger risico zijn op angio-oedeem wanneer zij een ACE-remmer gebruiken (zie ook rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis enalapril worden gestart. Behandeling met enalapril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijvoorbeeld sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (bijvoorbeeld zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder verstoring van de ademhaling) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTOR-remmers (bijvoorbeeld sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer inneemt.

#### **Anafylactoïde reacties gedurende Hymenoptera desensitisatie**

Het komt zelden voor dat patiënten die ACE-remmers gebruiken gedurende desensitisatie met hymenoptera gif levensbedreigende anafylactoïde reacties ondergaan.

Deze reacties werden voorkomen door tijdelijk het gebruik van de ACE-remmer te staken, voorafgaand aan iedere desensitisatie.

#### **Anafylactoïde reacties gedurende LDL-afarese**

Het komt zelden voor dat patiënten die ACE-remmers ontvangen tijdens low density lipoproteïne (LDL) -apheresis met dextraansulfaat, levensbedreigende anafylactoïde reacties ondergaan.

Deze reacties werden voorkomen door tijdelijk het gebruik van de ACE-remmer te staken, voorafgaand aan iedere afarese.

#### **Hypoglycemie**

Diabetes patiënten behandeld met orale antidiabetica of insuline, startende met een ACE-remmer, moeten worden verteld om nauwlettend te controleren op hypoglykemie, vooral tijdens de eerste maand van gecombineerd gebruik (zie rubriek 4.5).

#### **Hoest**

Hoest wordt gemeld met het gebruik van ACE-remmers. Kenmerkend is dat de hoest niet-productief is en aanhoudt tot de therapie gestaakt wordt. Hoest ten gevolge van ACE-remmers dient in overweging genomen te worden als onderdeel van de differentiaaldiagnose van hoest.

#### **Chirurgie/anesthesie**

In patiënten die een zware operatie ondergaan of gedurende anesthesie met middelen die hypotensie veroorzaken, blokkeert enalapril vorming van angiotensine II, secundair aan compensatoire reninesecretie. Wanneer hypotensie ontstaat volgens dit mechanisme, kan dit door middel van volume expansie gecorrigeerd worden.

#### **Serumkalium**

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of co-trimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

**Litium**

De combinatie van lithium en enalapril wordt over het algemeen niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

**Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS)**

Er is bewijs dat het gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II receptor blokkers of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) verhoogt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACEremmers, angiotensine II receptor blokkers of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als dubbele blokkade behandeling absoluut noodzakelijk wordt geacht, moet dit alleen gebeuren onder supervisie van een specialist en onder regelmatige nauwkeurige controle van de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk.

ACE-remmers en angiotensine II receptor blokkers dient niet gelijktijdig te worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

**CYP3A4 inducerende middelen**

Middelen die CYP3A4 induceren, zoals anti-epileptica (bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine) en rifampicine verlagen mogelijk de plasmaspiegels van lercanidipine en bijgevolg kan de werkzaamheid van lercanidipine minder zijn dan verwacht (zie rubriek 4.5).

**Verschillen in etniciteit**

Evenals andere ACE-remmers, is enalapril blijktbaar minder effectief in het verlagen van de bloeddruk van negroïde patiënten dan van niet-negroïde patiënten, mogelijk omdat plasma renine-spiegels vaak lager zijn in de negroïde hypertensieve populatie.

**Zwangerschap**

Lertec wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Een behandeling met ACE-remmers als enalapril dient niet te worden gestart tijdens de zwangerschap, tenzij een continue behandeling met ACE-remmers als noodzakelijk wordt beschouwd. Patiënten met een zwangerschapswens dienen te worden overgezet naar een andere anti-hypertensieve behandeling, waarvan is aangetoond dat ze een voor het gebruik tijdens de zwangerschap geschikt veiligheidsprofiel hebben. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestopt te worden, en indien aan de orde op een andere behandeling te worden overgegaan (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Het wordt ook niet aangeraden om lercanidipine te gebruiken tijdens de zwangerschap of door vrouwen die mogelijk zwanger worden. (zie rubriek 4.6).

**Borstvoeding**

Het gebruik van Lertec in de periode van het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.6)

**Pediatrische patiënten**

De veiligheid en de effectiviteit van deze combinatie is niet aangetoond bij kinderen.

**Alcohol**

Alcohol dient te worden vermeden omdat dit het effect van bloedvatverwijdende anti-hypertensiva kan versterken. (zie rubriek 4.5)

### **Lactose**

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

### **Natrium**

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

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

Het bloeddrukverlagende effect van Lertec kan worden versterkt door andere bloeddrukverlagende middelen zoals diuretica,  $\beta$ -blokkers,  $\alpha$ -blokkers en andere middelen.

Voorts zijn de volgende interacties waargenomen met een bestanddeel van het gecombineerde product.

### ***Enalaprilmaleaat***

#### **Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen**

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bijvoorbeeld sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

#### **Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS)**

Uit gegevens van klinische studies is gebleken dat tweeledige blokkade van het renine-angiotensinealdosteron-systeem (RAAS) door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II receptor blokkers of aliskiren wordt geassocieerd met een hogere frequentie van bijwerkingen, zoals hypotensie, hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkele RAAS-werkend middel (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

#### **Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers**

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die worden behandeld met enalapril. Kaliumsparende diuretica (bijvoorbeeld spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van enalapril met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt de combinatie van enalapril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid worden gebruikt, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

#### **Ciclosporine**

Hyperkaliëmie kan optreden tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met ciclosporine. Controle van serumkalium wordt aanbevolen.

#### **Heparine**

Hyperkaliëmie kan optreden tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met heparine. Controle van serumkalium wordt aanbevolen.

### **Diuretica (thiazide- of lisdiuretica)**

Eerdere behandeling met hoge doses diuretica kan leiden tot volumedepletie en een risico op hypotensie wanneer een behandeling met enalapril wordt ingezet (zie rubriek 4.4). Het hypotensieve effect kan worden verminderd door het diureticum te staken, door de volumedepletie te corrigeren of zout te geven, of door de behandeling met een lage dosis enalapril te starten.

### **Andere antihypertensiva**

Gelijktijdig gebruik met andere antihypertensiva kan het hypotensief effect van enalapril versterken. Gelijktijdig gebruik van glyceryltrinitraat en andere nitraten of andere vaatverwijdende middelen kan de bloeddruk nog verder verminderen.

### **Lithium**

Een omkeerbare toename van de serumlithiumspiegels en toxiciteit zijn waargenomen bij gelijktijdig gebruik van lithium en ACE-remmers. Gelijktijdig gebruik met thiazidediuretica kan de lithiumspiegels verder verhogen en het risico op lithiumintoxicatie door ACE-remmers vergroten.

Het gebruik van enalapril met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie nodig is, dienen de serumlithiumspiegels nauwgezet gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

### **Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica/narcotica**

Gelijktijdig gebruik van bepaalde anesthesische geneesmiddelen, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met ACE-remmers kan resulteren in een verdere verlaging van de bloeddruk (zie rubriek 4.4).

### **Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) inclusief selectieve cyclooxygenase-2 remmers (COX-2 remmers)**

Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) inclusief selectieve cyclooxygenase-2 remmers (COX-2 remmers) kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensiva verminderen. Daarom kan het antihypertensieve effect van angiotensine II-receptorantagonisten of ACE-remmers worden verzwakt door NSAID's inclusief selectieve COX-2-remmers.

Gelijktijdige toediening van NSAIDs (inclusief COX-2 remmers) en angiotensine II-receptorantagonisten of ACE-remmers oefenen een additief effect uit op de toename van het serumkalium en kunnen leiden tot een verslechtering van de nierfunctie. Deze effecten zijn meestal omkeerbaar. In zeldzame gevallen kan acuut nierfalen optreden, in het bijzonder bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zoals ouderen of patiënten die last hebben van volumedepletie, waaronder diegene die diuretica gebruiken). Daarom dient de combinatie met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en dient te worden overwogen om de nierfunctie te controleren na aanvang van een combinatiebehandeling en periodiek daarna.

### **Goud**

Nitritoïde reacties (symptomen omvatten blozen, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden waargenomen bij patiënten die gelijktijdig een behandeling met injecteerbaar goud (natriumaurothiomaleaat) en een ACE-remmende behandeling, waaronder enalapril, ondergaan.

### **Sympaticomimetica**

Sympaticomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers verminderen.

### **Antidiabetica**

Epidemiologische studies suggereren dat het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers en antidiabetische geneesmiddelen (insuline, orale antidiabetica) een versterking van het



bloedglucoseverlagende effect kunnen veroorzaken, met een risico op hypoglykemie. Dit verschijnsel blijkt waarschijnlijker op te treden in de eerste weken van de gecombineerde behandeling bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4 en 4.8).

#### **Alcohol**

Alcohol versterkt het hypotensieve effect van ACE-remmers.

#### **Acetylsalicylzuur, trombolitica en $\beta$ -blokkers**

Enalapril kan veilig gelijktijdig toegediend worden met acetylsalicylzuur (in cardioprotectieve dosering), trombolitica en  $\beta$ -blokkers.

#### ***Lercanidipine***

##### ***Contra-indicaties voor gelijktijdig gebruik***

##### **CYP3A4-remmers**

Van lercanidipine is bekend dat het door het CYP3A4-enzym wordt gemetaboliseerd. Bijgevolg kunnen remmende middelen van CYP3A4 die gelijktijdig worden toegediend, een invloed hebben op het metabolisme en de eliminatie van lercanidipine. Een interactiestudie met een sterke CYP3A4-remmer, ketoconazol, heeft aangetoond dat er een aanzienlijke toename van de plasmaspiegels van lercanidipine is (een 15-voudige toename van de AUC en een 8-voudige toename van de  $C_{max}$  van de eutomeer S-lercanidipine).

Het gelijktijdig voorschrijven van lercanidipine met remmers van het CYP3A4 (b.v. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, erythromycine, troleandomycine, clarithromycine) moet worden vermeden (zie 4.3).

##### **Ciclosporine**

Na gelijktijdige toediening van lercanidipine en ciclosporine werden voor beide verhoogde plasmaspiegels waargenomen. Uit een studie in jonge gezonde vrijwilligers is gebleken dat wanneer ciclosporine 3 uur na inname van lercanidipine toegediend was, de plasmaspiegels van lercanidipine niet veranderden, terwijl de AUC van ciclosporine verhoogde met 27%. Echter, het gelijktijdig toedienen van lercanidipine met ciclosporine veroorzaakte een 3-voudige toename van de plasmaspiegels van lercanidipine en een toename van de AUC van ciclosporine met 21%. Ciclosporine en lercanidipine mogen niet samen worden toegediend (zie rubriek 4.3).

##### **Grapefruit of grapefruitsap**

Zoals ook voor andere dihydropyridines geldt, is lercanidipine gevoelig voor remming van het metabolisme door grapefruit of grapefruitsap, met als gevolg een stijging van de systemische beschikbaarheid en een versterkt hypotensief effect. Lercanidipine mag niet gelijktijdig met grapefruit of grapefruitsap gebruikt worden (zie rubriek 4.3).

##### ***Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen***

##### **CYP3A4-inductoren**

Bij gelijktijdige toediening van lercanidipine en CYP3A4-inductoren, zoals anti-epileptica (bijvoorbeeld fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine) en rifampicine is voorzichtigheid geboden omdat het antihypertensieve effect mogelijk verminderd is. De bloeddruk moet vaker dan gewoonlijk gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4).

#### **Alcohol**

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

#### ***Voorzorgsmaatregelen, waaronder dosisaanpassing***

### **CYP3A4 substraten**

Er is voorzichtigheid geboden wanneer lercanidipine tegelijkertijd wordt voorgeschreven met andere CYP3A4 substraten, zoals terfenadine, astemizol, klasse-III-anti-arrhythmica zoals amiodaron, kinidine, sotalol.

### **Midazolam**

Wanneer lercanidipine, in een dosis van 20 mg, gelijktijdig met midazolam p.o. toegediend werd aan oudere vrijwilligers, was de absorptie van lercanidipine toegenomen (met ongeveer 40%) en de snelheid van absorptie afgenomen ( $t_{max}$  was uitgesteld van 1,75 tot 3 uur). Midazolamconcentraties veranderden niet.

### **Metoprolol**

Wanneer lercanidipine gelijktijdig werd toegediend met metoprolol, een  $\beta$ -blokker die voornamelijk door de lever geëlimineerd wordt, veranderde de biologische beschikbaarheid van metoprolol niet. De biologische beschikbaarheid van lercanidipine nam echter met 50% af. 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. Bijgevolg kan lercanidipine veilig met  $\beta$ -adrenoceptorblokkerende geneesmiddelen gegeven worden, maar een dosisaanpassing is mogelijk vereist.

### **Digoxine**

Bij gelijktijdige toediening van 20 mg lercanidipine aan patiënten die chronisch worden behandeld met  $\beta$ -methyl digoxine waren er geen tekenen van farmacokinetische interactie. Er werd echter een gemiddelde toename van 33% van de  $C_{max}$  van digoxine waargenomen, 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.

### ***Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen***

#### **Fluoxetine**

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

#### **Cimetidine**

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

#### **Simvastatine**

Bij een herhaaldelijke gelijktijdige toediening van een dosis van 20 mg lercanidipine met 40 mg simvastatine, werd de AUC van lercanidipine niet significant beïnvloed terwijl de AUC van simvastatine toenam met 56% en deze van zijn actieve metabooliet  $\beta$ -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.

#### **Warfarine**

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

#### **Diuretica en ACE-remmers**

Lercanidipine werd op veilige wijze toegediend met diuretica en ACE-remmers.

### **Andere geneesmiddelen die invloed hebben op de bloeddruk**

Zoals voor alle antihypertensiva kunnen versterkte bloeddrukverlagende effecten worden waargenomen wanneer lercanidipine wordt toegediend met andere geneesmiddelen die een invloed hebben op de bloeddruk, zoals alfablokkers voor de behandeling van symptomen van de urinewegen, tricyclische antidepressiva, neuroleptica. Daarentegen kan een vermindering van het bloeddrukverlagende effect worden waargenomen met een gelijktijdig gebruik met corticosteroiden.

### **Pediatrische patiënten**

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

### Zwangerschap

#### **Voor enalapril**

Het gebruik van ACE-remmers (enalapril), wordt niet aanbevolen gedurende het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers (enalapril) is gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

Epidemiologisch bewijs met betrekking tot de teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers gedurende het eerste trimester van de zwangerschap is niet onweersproken; echter een geringe toename van het risico kan niet worden uitgesloten. Tenzij de voortzetting van ACE-remmende therapie noodzakelijk is, dienen patiënten met een zwangerschapswens omgezet te worden op een andere antihypertensieve behandeling, waarvan is aangetoond dat ze het een voor het gebruik tijdens de zwangerschap geschikt veiligheidsprofiel hebben. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestopt te worden, en indien aan de orde op een andere behandeling te worden overgegaan.

Van blootstelling aan ACE-remmende therapie gedurende het tweede en derde trimester is bekend dat deze humane foetotoxiciteit kan induceren (Nierfunctievermindering, oligohydramnion, vertraging van de botvorming van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliemie) (zie rubriek 5.3). Maternale oligohydramnios, vermoedelijk als gevolg van verminderde foetale nierfunctie, is voorgekomen en kan leiden tot contracturen van ledematen, craniofaciale misvormingen en hypoplastische longontwikkeling.

Wanneer er blootstelling aan ACE-remmers heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, wordt geadviseerd om een ultrasound bepaling van de nierfunctie en de schedel uit te voeren. Kinderen van wie de moeders ACE-remmers hebben gebruikt dienen nauwgezet te worden gevolgd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

#### **Voor lercanidipine**

Er zijn geen gegevens over het gebruik van lercanidipine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is geen teratogeen effect gebleken (zie rubriek 5.3). Maar deze zijn wel bij andere dihydropyridines waargenomen.

Lercanidipine wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen (zie rubriek 4.4).

#### **Voor enalapril in combinatie met lercanidipine**

Er zijn geen of slechts beperkte gegevens over het gebruik van enalaprilmaleaat/lercanidipine HCl bij zwangere vrouwen. Dierproeven zijn ontoereikend met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Lertec mag niet worden gebruikt in het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Het wordt niet aanbevolen in het eerste trimester van de zwangerschap en bij vruchtbare vrouwen die geen anticonceptie gebruiken.

## Borstvoeding

### **Voor enalapril**

Uit de beperkte farmacokinetische gegevens blijkt dat er in moedermelk zeer lage concentraties aanwezig zijn (zie rubriek 5.2). Hoewel deze concentraties klinisch niet relevant lijken, wordt het gebruik van enalapril bij te vroeg geboren baby's niet aanbevolen tijdens de borstvoedingsperiode en gedurende de eerste paar weken na de bevalling, vanwege het hypothetische risico van effecten op hart, bloedvaten en nieren en omdat hiermee onvoldoende klinische ervaring is opgedaan. Bij een oudere baby mag het gebruik van enalapril door de moeder die borstvoeding geeft, worden overwogen als deze behandeling noodzakelijk is voor de moeder en als het kind wordt geobserveerd voor mogelijke bijwerkingen.

### **Voor lercanidipine**

Het is niet bekend of lercanidipine/metaboliet in de moedermelk uitgescheiden wordt/worden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Lercanidipine mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

### **Voor enalapril in combinatie met lercanidipine**

Daarom moet Lertec niet worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over lercanidipine. Omkeerbare biochemische veranderingen van het kopje van de spermatozoa die de fecundatie kunnen verminderen, zijn waargenomen bij patiënten die kanaalblockers gebruikten.

In gevallen waarbij herhaalde malen de IVF behandeling mislukte, en waarvoor geen andere verklaring is gevonden, dient de mogelijkheid van calcium kanaal blokkers in overweging genomen te worden.

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

Lertec heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Voorzichtigheid is echter geboden, omdat duizeligheid, krachteloosheid, vermoeidheid en in zeldzame gevallen slaperigheid kunnen optreden (zie rubriek 4.8).

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Lertec is onderzocht in vijf dubbelblinde, gecontroleerde klinische studies en in twee lange termijn open-label extensie fases. In totaal kregen 1.141 patiënten Lertec in een dosis van 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg en 20 mg/20 mg. De bijwerkingen die zijn waargenomen bij het combinatiepreparaat zijn dezelfde die zijn waargenomen bij een of meer van de bestanddelen afzonderlijk. De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met Lertec waren hoesten (4,03%), duizeligheid (1,67%) en hoofdpijn (1,67%).

### Gerangschikt overzicht van bijwerkingen

In de onderstaande tabel worden bijwerkingen, gemeld in klinische studies met Lertec 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg en 20 mg/20 mg en waarvoor een redelijke causale relatie bestaat, vermeld volgens de

MedDRA systeem orgaanklasse en frequentie: zeer vaak (> 1/10), vaak ( $\geq 1/100$ , < 1/10), soms ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100), zelden ( $\geq 1/1.000$ , < 1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Soms	Trombocytopenie
Zelden	Hemoglobine verlaagd
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Zelden	Overgevoeligheid
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Soms	Hyperkaliëmie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Soms	Angst
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn
Soms	Orthostatische duizeligheid
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Soms	Draaierigheid
Zelden	Tinnitus
<b>Hartaandoeningen</b>	
Soms	Tachycardie, hartkloppingen
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Soms	Blozen, hypotensie
Zelden	Circulatoire collaps
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Vaak	Hoesten
Zelden	Droge keel, oropharyngeale pijn
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Soms	Buikpijn, constipatie, misselijkheid
Zelden	Dyspepsie, lipoedeem, tong stoornis, diarree, droge mond, gingivitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Soms	Verhoogde ALAT, verhoogde ASAT
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Soms	Erythema
Zelden	Angio-oedeem, zwelling gezicht, dermatitis, huiduitslag, urticaria
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Soms	Artralgie
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Soms	Pollakiurie
Zelden	Nocturia, polyurie
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Zelden	Erectiestoornissen
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Soms	Asthenie, vermoeidheid, warm gevoel, perifeer oedeem

*Ongewenste effecten die optreden bij alleen één patiënt, worden gerapporteerd onder de frequentie zelden.*

Additionele informatie over individuele bestanddelen.

Bijwerkingen die gemeld zijn met een van de afzonderlijke componenten (enalapril of lercanidipine) kunnen ook eventuele ongewenste effect met Lertec zijn, zelfs als ze niet zijn waargenomen bij klinische onderzoeken of tijdens de post-marketing periode.

#### Enalapril afzonderlijk

De gerapporteerde bijwerkingen voor enalapril zijn onder andere:

#### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen:**

Soms: anemie (met inbegrip van aplastische en hemolytische vormen)

Zelden: neutropenie, dalingen in hemoglobine, hematocrietverlagingen, trombocytopenie, agranulocytose, beenmergsuppressie, pancytopenie, lymfadenopathie, autoimmuunziekten

#### **Endocriene aandoeningen:**

Niet bekend: syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

#### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:**

Soms: hypoglykemie (zie rubriek 4.4)

#### **Psychische stoornissen:**

Vaak: depressie

Soms: verwardheid, nervositeit, slapeloosheid

Zelden: abnormaal dromen, slaapstoornissen

#### **Zenuwstelselaandoeningen:**

Zeer vaak: duizeligheid

Vaak: hoofdpijn, syncope, smaakstoornis

Soms: slaperigheid, paresthesie, duizeligheid

#### **Oogaandoeningen:**

Zeer vaak: wazig zien

#### **Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:**

Soms: tinnitus

#### **Hartaandoeningen:**

Vaak: pijn op de borst, ritmestoornissen, angina pectoris, tachycardie

Soms: hartkloppingen, myocardinfarct of cerebrovasculair accident\*, mogelijk secundair aan extreme hypotensie bij hoog-risico patiënten (zie rubriek 4.4)

\* De incidentie was vergelijkbaar met die in de placebo en actieve controlegroepen in de klinische onderzoeken.

#### **Bloedvataandoeningen:**

Vaak: hypotensie (inclusief orthostatische hypotensie)

Soms: blozen, orthostatische hypotensie

Zelden: syndroom van Raynaud

#### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:**

Zeer vaak: hoest

Vaak: dyspnoe

Soms: rinorroe, keelpijn en heesheid, bronchospasme/astma

Zelden: longinfiltraten, rhinitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie

#### **Maagdarmsstelselaandoeningen:**

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: diarree, buikpijn

Soms: ileus, pancreatitis, braken, dyspepsie, obstipatie, anorexia, geïrriteerde maag, droge mond, ulcus pepticus

Zelden: stomatitis/aften, ontsteking van de tong

Zeer zelden: intestinaal angio-oedeem

**Lever- en galaandoeningen:**

Zelden: leverinsufficiëntie, hepatitis - ofwel hepatische of cholestatische, hepatitis inclusief necrose, cholestase (inclusief geelzucht)

**Huid- en onderhuidaandoeningen:**

Vaak: uitslag, overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem van het gezicht, de extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of larynx is gemeld (zie rubriek 4.4)

Soms: diaphoresis, pruritis, urticaria, alopecia

Zelden: multiform erytheem, Stevens-Johnson syndroom, exfoliatieve dermatitis, toxische epidermale necrolyse, pemphigus, erythrodermie

Er is melding gemaakt van een symptomencomplex dat enkele of alle van de volgende verschijnselen kan omvatten: koorts, serositis, vasculitis, myalgie/myositis, artralgie/artritis, een positief ANA, verhoogde ESR, eosinofilie en leukocytose. Uitslag, lichtgevoeligheid en andere dermatologische verschijnselen kunnen optreden.

**Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:**

Soms: spierkrampen

**Nier- en urinewegaandoeningen**

Soms: nierfunctiestoornissen, nierfalen, proteïnurie

Zelden: oligurie

**Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:**

Soms: impotentie

Zelden: gynecomastie

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:**

Zeer vaak: asthenie

Vaak: vermoeidheid

Soms: malaise, koorts

**Onderzoeken:**

Vaak: hyperkaliëmie, verhoogd serumcreatinine

Soms: verhoogd bloedureumgehalte, hyponatriëmie

Zelden: verhoogde leverenzymen, verhoogd serumbilirubine

Lercanidipine afzonderlijk

De meest voorkomende bijwerkingen die tijdens klinische studies en in de postmarketingervaring zijn gerapporteerd, zijn perifeer oedeem, hoofdpijn, blozen, tachycardie en hartkloppingen.

**Immuunsysteemaandoeningen:**

Zelden: overgevoeligheid

**Zenuwstelselaandoeningen:**

Vaak: hoofdpijn

Soms: duizeligheid

Zelden: slaperigheid, syncope

**Hartaandoeningen:**

Vaak: tachycardie, hartkloppingen

Zelden: angina pectoris

**Bloedvataandoeningen:**

Vaak: blozen

Soms: hypotensie

**Maagdarmstelselaandoeningen:**

Soms: misselijkheid, spijsverteringsstoornissen, bovenbuikpijn

Zelden: braken, diarree

Niet bekend: gingivale hypertrofie<sup>1</sup>, peritoneaal troebel effluent<sup>1</sup>

**Lever- en galaandoeningen:**

Niet bekend: serumtransaminase verhoogd<sup>1</sup>

**Huid- en onderhuidaandoeningen:**

Soms: uitslag, pruritus

Zelden: urticaria

Niet bekend: angio-oedeem<sup>1</sup>

**Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:**

Soms: myalgie

**Nier- en urinewegaandoeningen:**

Soms: polyurie

Zelden: pollakisurie

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:**

Vaak: perifere oedeem

Soms: asthenie, vermoeidheid

Zelden: pijn in de borstkas

<sup>1</sup> bijwerkingen via spontane meldingen in de wereldwijde postmarketingervaring

Sommige dihydropyridines kunnen in zeldzame gevallen leiden tot precordiale pijn op de borst of angina pectoris. Zeer zelden kunnen patiënten met bestaande angina pectoris een verhoogde frequentie, duur of ernst van de aanvallen ervaren. Geïsoleerde gevallen van myocard infarct kunnen worden waargenomen.

Lercanidipine blijkt geen nadelige werking te hebben op bloedsuiker of serum lipide spiegels.

**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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

**4.9 Overdosering**

In de post-marketing ervaring, werden enkele gevallen van opzettelijke overdosering waarbij ziekenhuisopname vereist was, gemeld bij toediening van enalapril/lercanidipine bij doses van 100 tot



1000 mg elk. De gerapporteerde symptomen (systolische bloeddruk gedaald, bradycardie, rusteloosheid, slaperigheid en flankpijn) kunnen ook worden veroorzaakt door de gelijktijdige toediening van hoge doses van andere geneesmiddelen (bijvoorbeeld bètablokkers).

#### **Symptomen van overdosering met alleen enalapril of lercanidipine:**

De meest opvallende symptomen van overdosering die tot op heden zijn gemeld voor enalapril, zijn uitgesproken hypotensie (die ongeveer zes uur na inname van de tabletten begint), tegelijkertijd met blokkade van het renine-angiotensinesysteem, en stupor.

Symptomen in samenhang met een overdosering van ACE-remmers zijn mogelijk circulatorische shock, verstoring van de elektrolytenbalans, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, hartkloppingen, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest. Er zijn na inname van respectievelijk 300 en 440 mg enalapril serumenalaprilaatconcentraties waargenomen die 100 en 200 maal hoger waren dan gebruikelijk zijn na therapeutische doses.

Net als bij andere dihydropyridines leidt een overdosering met lercanidipine tot excessieve perifere vasodilatatie met duidelijke hypotensie en reflex tachycardie veroorzaakt. Bij zeer hoge doses kan echter de perifere selectiviteit verloren gaan, wat bradycardie en een negatief inotropisch effect veroorzaakt. De vaakst voorkomende bijwerkingen die verband houden met gevallen van overdosering waren hypotensie, duizeligheid, hoofdpijn en hartkloppingen.

#### **Behandeling in geval van overdosering met alleen enalapril of lercanidipine:**

De aanbevolen behandeling voor overdosering met enalapril is een intraveneus infuus met een fysiologische zoutoplossing. Wanneer hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shock-positie te worden gelegd. Indien beschikbaar kan behandeling met een angiotensine-II-infusie en/of intraveneuze catecholamines worden overwogen. Als het middel kort tevoren is ingenomen, moeten maatregelen worden genomen om enalaprilmaleaat te verwijderen (b.v. braken, maagspoeling, toedienen van absorptie of natriumsulfaat). Enalaprilmaleaat kan door hemodialyse uit de bloedsomloop worden verwijderd (zie rubriek 4.4). Bij therapieresistente bradycardie is behandeling met een pacemaker aangewezen. De vitale functies, serumelektrolyten en creatinineconcentraties moeten permanent worden gevolgd.

Bij lercanidipine vereist klinisch significante hypotensie actieve cardiovasculaire ondersteuning, waaronder regelmatige controle van de hart- en ademhalingsfunctie, hoger leggen van de extremiteiten, en aandacht voor het circulerende vloeistofvolume en de urineproductie. Met het oog op het langdurige farmacologische effect van lercanidipine is het essentieel dat de cardiovasculaire toestand van de patiënt gedurende minimaal 24 uur wordt gecontroleerd. Aangezien het product in grote mate aan eiwit bindt, is het niet waarschijnlijk dat dialyse effectief is. Patiënten bij wie een matige tot ernstige intoxicatie wordt verwacht, moeten zeer intensief worden gecontroleerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmers en calcium instroomblokkerende middelen enalapril en lercanidipine, ATC code: C09BB02

Lertec is de vaste combinatie van een ACE-remmer (enalapril) en een calcium kanaal antagonist (lercanidipine), twee bloeddrukverlagende componenten met complementaire werkingsmechanismen om de bloeddruk bij patiënten met essentiële hypertensie te controleren.

#### **Enalapril**

Enalaprilmaleaat is het maleaatzout van enalapril, een derivaat van twee aminozuren, L-alanine en L-proline. Het angiotensineconversie-enzym (ACE) is een peptidyl-dipeptidase, dat de omzetting van

angiotensine I in de vasopressor angiotensine II katalyseert. Na absorptie wordt enalapril tot enalapriilaat gehydrolyseerd, dat het ACE remt. Remming van het ACE leidt tot een vermindering van angiotensine II in het plasma, dat zorgt voor een verhoogde plasmarenineactiviteit (door remming van de negatieve terugkoppeling van het vrijkomen van renine) en een verminderde aldosteronsecretie.

Aangezien ACE identiek is aan kininase II, kan enalapril ook de afbraak van bradykinine, een krachtig vasodepressorpeptide, blokkeren. De rol die dit mechanisme op de therapeutische effecten van enalapril speelt, moet echter nog worden opgehelderd.

Hoewel het mechanisme waardoor enalapril de bloeddruk verlaagt voornamelijk wordt toegeschreven aan de onderdrukking van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, heeft enalapril ook bij patiënten met een laag reninegehalte een bloeddrukverlagend effect.

Het toedienen van enalapril aan hypertensieve patiënten vermindert de bloeddruk zowel in liggende als in staande houding zonder een significante verhoging van de hartfrequentie.

Symptomatische posturale hypotensie is zeldzaam. Bij sommige patiënten kan de ontwikkeling tot een optimale bloeddrukverlaging een aantal weken van behandeling vereisen. Het abrupt stoppen met enalapril is niet in verband gebracht met een snelle stijging van de bloeddruk.

Een effectieve remming van de ACE-activiteit treedt gewoonlijk 2 tot 4 uur na orale toediening van een éénmalige dosis enalapril op. De bloeddrukverlagende werking zet gewoonlijk na een uur in, waarbij de maximale bloeddrukverlaging 4 tot 6 uur na toediening wordt bereikt. De werkingsduur is dosisafhankelijk. In de aanbevolen doses blijken de antihypertensieve en hemodynamische effecten echter minstens 24 uur aan te houden.

In hemodynamisch onderzoek bij patiënten met essentiële hypertensie ging de bloeddrukverlaging gepaard met een vermindering van de perifere arteriële weerstand met een verhoging van het hartminuutvolume en weinig of geen verandering van de hartfrequentie. Na toediening van enalapril was er een verhoging van de nierdoorbloeding; glomerulaire filtratiesnelheid was ongewijzigd. Er was geen bewijs van natrium- of waterretentie. Echter bij patiënten met voor de behandeling een lage glomerulaire filtratiesnelheid nam de snelheid gewoonlijk toe.

In kortdurende klinische studies bij diabetici en niet-diabetici met een nieraandoening, werden dalingen waargenomen in albuminurie en urine-excretie van IgG en totaal eiwit in de urine na de toediening van enalapril.

Twee grote gerandomiseerde, gecontroleerde studies ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) hebben het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine-II-receptor blokker onderzocht.

ONTARGET was een studie uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen, of type 2 diabetes mellitus gepaard met bewezen eindorgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en diabetische nefropathie.

Deze studies lieten geen significant gunstig effect zien op de renale en/of cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit, terwijl in vergelijking met monotherapie een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acuut nierfalen en/of hypotensie werd waargenomen. Gezien de vergelijkbare farmacodynamische eigenschappen, zijn deze resultaten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers.

ACE-remmers en angiotensine II receptor blokkers dienen daarom niet gelijktijdig te worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die ontworpen was om het voordeel van het toevoegen van aliskiren met een standaard therapie van een ACE-remmer of een angiotensine II receptor blokker bij patiënten met

type 2 diabetes mellitus en chronische nierziekte, cardiovasculaire ziekte, of beide te testen. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op nadelige resultaten. Cardiovasculaire overlijden en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskiren groep dan in de placebogroep en bijwerkingen en ernstige bijwerkingen van belang (hyperkaliëmie, hypotensie en nierfunctiestoornissen) werden vaker gemeld bij de aliskiren groep dan in de placebogroep.

### **Lercanidipine**

Lercanidipine is een calciumantagonist uit de dihydropyridinegroep die de instroom van calcium door het membraan in de hartspier en in glad spierweefsel verhindert. Het antihypertensieve werkingsmechanisme van lercanidipine kan verklaard worden door een direct relaxerend effect op de gladde spieren van de vaatwand, waardoor de totale perifere weerstand daalt. Ondanks de korte farmacokinetische halfwaardetijd in het plasma, heeft lercanidipine een verlengde bloeddrukverlagende werking door zijn hoge membraanverdelingscoëfficiënt, en heeft het geen negatief inotropoep effect, dankzij een hoge vasculaire selectiviteit. De vasodilatatie, die wordt veroorzaakt door lercanidipine, treedt geleidelijk in, waardoor bij hypertensieve patiënten zelden een acute hypotensie met reflextachycardie optreedt.

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

### **Enalapril/Lercanidipine**

De combinatie van deze stoffen heeft een additief bloeddrukverlagend effect, waardoor de bloeddruk sterker wordt verlaagd dan door de afzonderlijke bestanddelen.

#### **- Lertec 10mg/10mg**

In een belangrijke additionele dubbelblinde fase III studie, uitgevoerd bij 342 patiënten die therapieresistentie vertoonden voor lercanidipine 10 mg (gedefinieerd als Diastolische Bloeddruk in zittende positie (SDBP) 95-114 en Systolische Bloeddruk in zittende positie (SSBP) 140-189 mm Hg), was de reductie in dal SSBP 5,4 mm Hg groter met de combinatie enalapril 10 mg/lercanidipine 10 mg dan met lercanidipine 10 mg alleen na 12 weken dubbelblinde behandeling (-7,7 mm Hg versus -2,3 mm Hg,  $p < 0,001$ ). Ook de vermindering van de SDBP was 2,8 mm Hg groter bij de combinatie dan bij monotherapie (-7,1 mm Hg versus -4,3 mm Hg,  $p < 0,001$ )

Het aantal responders was significant hoger bij de combinatie dan bij monotherapie (41% versus 24% ( $p < 0,001$ ) voor de SSBP en 35% versus 24% ( $p = 0,032$ ) voor de SDBP. Bij een significant hoger percentage patiënten op combinatietherapie werd een genormaliseerde SSBP (39% versus 22% ( $p < 0,001$ ) en SDBP (29% versus 19% ( $p = 0,023$ ) bereikt, vergeleken met patiënten op monotherapie. In de open label lange-termijn vervolgfase van deze studie was een titratie naar de combinatie enalapril 20 mg/lercanidipine 10 mg toegestaan indien de bloeddruk  $> 140/90$  mm Hg bleef. Titratie vond plaats bij 133/221 patiënten en de SDBP normaliseerde na titratie bij 1/3 van de gevallen.

#### **- Lertec 20mg/10mg**

In een belangrijke additionele dubbelblinde fase III studie, uitgevoerd bij 327 patiënten die therapieresistentie vertoonden voor enalapril 20 mg (gedefinieerd als SDBP 95-114 mm Hg en SSBP 140-189 mm Hg), bereikten patiënten op enalapril 20 mg/lercanidipine 10 mg een significant grotere reductie door SSBP vergeleken met die op monotherapie (-9,8 versus -6,7 mmHg,  $p = 0,013$ ) en in dal SDBP (-9,2 versus -7,5 mmHg,  $p = 0,015$ ). Het aantal responders was niet significant hoger met combinatietherapie dan met monotherapie (53% versus 43%,  $p = 0,076$  voor de SDBP en 41% versus 33%,  $p = 0,116$  voor de SSBP) en een niet significant hogere percentage patiënten op een combinatietherapie ervoeren normalisatie van SDBP (48% versus 37%,  $p = 0,055$ ) en van SSBP (33% versus 28%,  $p = 0,325$ ) vergeleken met patiënten op monotherapie.

#### **- Lertec 20mg/20mg**

In een placebo en actief-gecontroleerde gerandomiseerde dubbelblinde studie met een factoryeel ontwerp uitgevoerd op 1039 patiënten met matige hypertensie (gedefinieerd als kantoor SDBP 100/109 mmHg, SSBP <180 mmHg en thuis DBP  $\geq$  85 mmHg), hadden patiënten op enalapril 20 mg/lercanidipine 20 mg significant grotere reducties in kantoor en thuis SDBP en SSBP vergeleken met placebo ( $p < 0,001$ ). Klinisch relevante verschillen in de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van kantoor SDBP tijdens de dalperiode werden waargenomen tussen combinatietherapie 20mg/20mg (-15,2 mmHg,  $n=113$ ) in vergelijking met enalapril 20 mg (-11,3 mmHg,  $p = 0,004$ ,  $n=113$ ) of alleen lercanidipine 20mg (-13,0 mmHg,  $p = 0,092$ ,  $n=113$ ). Ook werden klinisch relevante verschillen waargenomen in de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in dal kantoor SSBP tussen combinatietherapie 20mg/20mg (-19,2 mmHg) in vergelijking met lercanidipine 20 mg (-13,0 mmHg,  $P=0,002$ ) of alleen enalapril 20 mg (-15,3 mmHg,  $p=0,055$ ). Klinisch relevante verschillen werden ook waargenomen in thuis SBP en DBP. Een significante verhoging van het aantal responders met SDBP (75%) en SSBP (71%) werd waargenomen met combinatietherapie 20mg/20 mg versus placebo ( $p < 0,001$ ) en beide monotherapieën ( $p < 0,01$ ). Normalisatie van de bloeddruk werd bereikt door een hoger percentage patiënten behandeld met de combinatietherapie 20mg/20mg (42%) dan met placebo (22%).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen farmacokinetische interacties waargenomen bij gelijktijdige toediening van enalapril en lercanidipine.

### Farmacokinetiek van enalapril

#### Absorptie

Oraal enalapril wordt snel geabsorbeerd waarbij binnen één uur maximale serumconcentraties van enalapril optreden. Uitgaande van de in de urine teruggevonden hoeveelheden is de absorptie van oraal enalapril ongeveer 60 %. De absorptie van orale enalapril wordt niet beïnvloed door aanwezigheid van voedsel in het maagdarmkanaal.

#### Distributie

Na absorptie wordt oraal enalapril snel en grotendeels gehydrolyseerd tot enalapriilaat, een krachtige remmer van ACE. De piekplasmaconcentratie van enalapriilaat treden ongeveer 4 uur na een orale dosis van enalaprilmaleaat op. De effectieve halfwaardetijd van enalapriilaat na stapeling door meerdere toedieningen van orale enalapril is 11 uur. Bij patiënten met een normale nierfunctie, werden steady state enalapriilaatserumconcentraties bereikt na vier dagen behandelen bereikt. In het bereik van therapeutische relevante doseringen, is de humane plasmaproteïne binding van enalapriilaat niet hoger dan 60%.

#### Biotransformatie

Behalve de omzetting in enalapriilaat is er geen aanwijzing dat enalapril in belangrijke mate wordt gemetaboliseerd.

#### Eliminatie

De uitscheiding van enalapriilaat vindt voornamelijk renaal plaats. De belangrijkste bestanddelen in de urine zijn enalapriilaat, dat ongeveer 40% van de dosis uitmaakt en onveranderd enalapril (ongeveer 20%).

#### Een verminderde nierfunctie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enalapril en enalapriilaat verhoogd. Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 40-60 ml/min) was de AUC van enalapriilaat in de steady state, na toediening van 5 mg eenmaal daags, ongeveer twee keer zo hoog als bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring  $\leq$  30 ml/min) was de AUC ongeveer 8x verhoogd. Bij deze mate van nierinsufficiëntie is de effectieve halfwaardetijd van enalapriilaat, na herhaalde doses enalaprilmaleaat, verlengd en de tijd tot het bereiken van de steady state is vertraagd (zie rubriek 4.2).

Enalapriilaat kan door hemodialyse uit de algemene circulatie worden verwijderd. De dialyseklaring is 62 ml/min.

#### Borstvoeding

Na een enkele orale dosis van 20 mg aan vijf vrouwen postpartum was het piekniveau in melk van enalapril 4 tot 6 uur na de dosis gemiddeld 1,7 µg/l (bereik 0,54 tot 5,9 µg/l). Het gemiddelde piekniveau van enalapriilaat was 1,7 µg/l (bereik 1,2 tot 2,3 µg/l); de pieken traden gedurende een periode van 24 uur op verscheidene tijdstippen op. Bij gebruik van de gegevens van de piekwaarden in melk zou de berekende maximale inname van een uitsluitend met borstvoeding gevoede baby ongeveer 0,16% van de maternale, voor het gewicht aangepaste dosering zijn. Een vrouw die dagelijks gedurende 11 maanden oraal 10 mg enalapril heeft ingenomen had 4 uur na een dosis een piekwaarde van enalapril in melk van 2 µg/l en ongeveer 9 uur na de dosis een piekwaarde van enalapriilaat van 0,75 µg/l. De totale hoeveelheid enalapril en enalapriilaat die gedurende een periode van 24 uur in melk werd gemeten was respectievelijk 1,44 µg/l en 0,63 µg/l melk. De enalapriilaatwaarden in melk konden 4 uur na een enkele dosis enalapril van 5 mg bij één moeder en 10 mg bij twee moeders niet worden gedetecteerd (< 0,2 µg/l); de enalaprilwaarden werden niet bepaald.

#### Farmacokinetiek van lercanidipine

##### Absorptie

Lercanidipine wordt volledig geabsorbeerd na orale toediening en piekplasmaspiegels 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%. Dit wordt echter gereduceerd tot 1/3 wanneer toegediend aan gezonde vrijwilligers onder nuchtere condities.

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

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

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

##### Biotransformatie

Lercanidipine ondergaat een omvangrijke metabole omzetting via CYP3A4. Onveranderd lercanidipine wordt niet teruggevonden in de urine of feces. Het wordt vooral omgezet in inactieve metabolieten, en ongeveer 50% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden.

Uit *in vitro* experimenten met humane levermicrosomen bleek dat lercanidipine in enige mate CYP3A4 en CYP2D6 remt 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 de mens dat met lercanidipine als co-medicatie de plasmaspiegels van midazolam, een referentiesubstraat voor CYP3A4, en metoprolol, een referentiesubstraat voor CYP2D6, niet veranderden. Op grond hiervan wordt er bij therapeutische doses geen remming verwacht van de biotransformatie van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 en CYP2D6.

#### Eliminatie

De eliminatie geschiedt in hoofdzaak via biotransformatie.

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

#### Lineariteit/niet-lineariteit

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

#### Speciale populaties

Bij ouderen en bij patiënten met milde tot matige nierfunctiestoornissen of met milde tot matige leverstoornissen vertoonde het farmacokinetische gedrag van lercanidipine geen afwijkingen ten opzichte van de gemiddelde patiëntenpopulatie. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen of dialyse-afhankelijke 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, daar het middel normaal extensief in de lever wordt gemetaboliseerd.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Enalapril/lercanidipine combinatie

De mogelijke toxiciteit van de vaste combinatie van enalapril en lercanidipine is in ratten onderzocht na oral toediening tot drie maanden en in twee genotoxiciteitsstudies. De combinatie gaf geen aanleiding tot het wijzigen van het toxicologische profiel van de twee afzonderlijke bestanddelen.

De volgende gegevens zijn beschikbaar voor de twee afzonderlijke bestanddelen enalapril en lercanidipine.

#### Enalapril

Uit niet-klinisch onderzoek blijkt geen specifiek gevaar voor mensen, vastgesteld in conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde doses toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Onderzoek naar reproductietoxiciteit maakt aannemelijk dat enalapril geen effect heeft op de vruchtbaarheid en de voortplanting bij ratten en niet teratogeen is. In een onderzoek waarin wijfjesratten voor de paring en gedurende de zwangerschap enalapril kregen toegediend, werd een verhoogde incidentie van sterfte van de nakomelingen tijdens de lactatie gezien. De stof blijkt de placenta te passeren en over te gaan in de moedermelk. Van angiotensineconversieenzymremmers, als klasse, is aangetoond dat zij aanleiding geven tot bijwerkingen in de late fase van de foetale ontwikkeling, resulterend in foetale sterfte en aangeboren effect, in het bijzonder, op de schedel. Foetotoxiciteit, intra-uterine groeiremming en een gesloten ductus arteriosus zijn ook waargenomen. Men denkt deze afwijkingen in de ontwikkeling gedeeltelijk toe te kunnen schrijven aan een direct effect van ACE-remmers op het foetale angiotensine-systeem en gedeeltelijk aan ischemie als gevolg van maternale hypotensie en een

afname van de foetale-placentale doorbloeding en de voorziening van zuurstof en voedingstoffen aan de foetus.

### Lercanidipine

Uit niet-klinisch onderzoek blijkt geen specifiek gevaar voor mensen, vastgesteld in conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde doses toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit.

De relevante effecten die zijn waargenomen bij langdurige studies met 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.

De vruchtbaarheid en de algemene voortplantingsfunctie van ratten waren onaangetast bij behandeling met lercanidipine, maar hoge doses veroorzaakten echter pre- en postimplantatieverliezen en vertragingen in de foetale ontwikkeling. Er waren geen aanwijzingen voor teratogene effecten bij ratten en konijnen, maar andere dihydropyridines zijn op dieren teratogeen gebleken. Lercanidipine wekte, na toediening van hoge doses (12 mg/kg/dag) tijdens het werpen, dystocie op.

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### **Tabletkern**

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Natriumzetmeelglycolaat Type A  
Povidon K30  
Natriumwaterstofcarbonaat  
Magnesiumstearaat.

#### **Filmomhulling**

Hypromellose 5 cP  
Titaandioxide (E171)  
Talk  
Macrogol 6000

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.  
Bewaren beneden 25°C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Polyamide-aluminium-PVC/aluminium blisterverpakking

Verpakkingen met 7, 14, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 90, 98 of 100 tabletten.

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

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

RECORDATI Ireland Ltd. – Raheens East – Ringaskiddy Co. Cork – Ierland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 101314

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 2008

Datum van laatste verlenging: 25 juli 2011

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 7 juli 2021