


Lercanidipine HCl Aurobindo 10 en 20 mg, filmomhulde tabletten 101998	RVG 101997 en	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2102 Pag. 1 van 13

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lercanidipine HCl Aurobindo 10 mg, filmomhulde tabletten
Lercanidipine HCl Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet Lercanidipine HCl Aurobindo 10 mg, filmomhulde tablet bevat 30 mg lactosemonohydraat

Elke tablet Lercanidipine HCl Aurobindo 20 mg, filmomhulde tablet bevat 60 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Lercanidipine HCl Aurobindo 10 mg filmomhulde tablet: Gele, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten van 6.5 mm doorsnede, met een breukgleuf aan de ene en met een 'L' op de andere zijde.

Lercanidipine HCl Aurobindo 20 mg filmomhulde tablet: Roze, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten van 8.5 mm doorsnede, met een breukgleuf aan de ene en met een 'L' op de andere zijde.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS


4.1 Therapeutische indicaties

Lercanidipine HCl Aurobindo is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van milde tot matige essentiële hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Lercanidipine HCl Aurobindo 10 en 20 mg, filmomhulde tabletten 101998	RVG 101997 en	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2102 Pag. 2 van 13

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

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

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

Oudere patiënten

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

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Lercanidipine Aurobindo bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Patiënten met verminderde nier- of leverfunctie

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

Lercanidipine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierstoornissen (glomerulusfiltratie snelheid < 30 ml/min). Inclusief dialyse patiënten (zie rubrieken 4.3 en 4.4).


Wijze van toediening

Te nemen voorzorgen voorafgaan aan gebruik of toediening van het geneesmiddel:

- Dit geneesmiddel dient bij voorkeur in de ochtend minstens 15 minuten voor het ontbijt te worden ingenomen.
- Dit product dient niet met grapefruitsap te worden ingenomen (zie rubriek 4.3 en 4.4)

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Obstructie in het uitstroomkanaal van het linker ventrikel.
- Onbehandeld congestief hartfalen.
- Instabiele angina pectoris of recent (binnen 1 maand) myocard infarct.
- Ernstige leverstoornissen.
- Ernstige verminderde nierfunctie (GFS <30 ml/min), inclusief dialysepatiënten
- Gelijktijdig gebruik met:
 - sterke CYP3A4-inhibitoren (zie rubriek 4.5),
 - cyclosporine (zie rubriek 4.5),

Lercanidipine HCl Aurobindo 10 en 20 mg, filmomhulde tabletten 101998	RVG 101997 en	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2102	Pag. 3 van 13

- grapefruit of grapegruitsap (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Sick-sinus syndroom

Lercanidipine dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met het sick-sinus syndroom (zonder pacemaker).

Linker ventriculaire functievermindering

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

Ischemische hart afwijkingen

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

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

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

Gebruik bij nier- of leverfunctiestoornissen:

Speciale aandacht dient te worden geschonken bij de start van de behandeling bij patiënten met milde tot matige verminderde nierfunctie. Hoewel hde normale aanbevolen dosis van 10 mg per dag verdragen kan worden in deze subgroepen, moet men voorzichtig zijn met een verhoging van de dosis tot 20 mg per dag. Het bloeddrukverlagend effect kan versterkt worden bij patiënten met matig verminderde leverfunctie en bijgevolg dient een aanpassing van de dosering overwogen te worden.

Lercanidipine dient niet gebruikt te worden door patiënten met ernstige leverfunctie vermindering of nierfunctie vermindering (GFS <30 ml/min), inclusief dialyse patiënten (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Peritoneaal dialyse


Lercanidipine wordt in verband gebracht met de ontwikkeling van troebel peritoneaal spoelvloeistof bij patiënten die peritoneaal dialyse ondergaan. De troebeling is het gevolg van een toegenomen triglycerideconcentratie in de peritoneale spoelvloeistof. Alhoewel het mechanisme niet bekend is, neemt de troebeling snel af na het stopzetten van lercanidipine. Het is belangrijk om dit verband te herkennen, aangezien troebele peritoneale afvloed kan worden verward met een peritonitisinfectie *met onnodige hospitalisatie en empirische antibioticatoediening tot gevolg.*

CYP3A4-inductoren

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

Alcohol

Alcohol dient vermeden te worden, aangezien dit het vaatverwijdende effect van antihypertensiva kan versterken (zie rubriek 4.5).

Lercanidipine HCl Aurobindo 10 en 20 mg, filmomhulde tabletten 101998	RVG 101997 en	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2102	Pag. 4 van 13

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Lerdip bij kinderen is niet vastgesteld.

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactoseintolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie, 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 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Contra-indicaties voor gelijktijdig gebruik

CYP3A4-remmers

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

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

Cyclosporine

Na gelijktijdige toediening van lercanidipine en cyclosporine werden voor beide verhoogde plasmaspiegels waargenomen. Uit een studie in gezonde jonge vrijwilligers bleek dat wanneer cyclosporine 3 uur na inname van lercanidipine toegediend was, de plasmaspiegels van lercanidipine niet veranderden, terwijl de AUC van cyclosporine toenam met 27%. Het gelijktijdig toedienen van lercanidipine met cyclosporine veroorzaakte echter een 3-voudige toename van de plasmaspiegels van lercanidipine en een toename van de AUC van cyclosporine met 21%. Cyclosporine en lercanidipine dienen niet gelijktijdig te worden toegediend (zie rubriek 4.3).


Grapefruit of grapefruitsap

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

Gelijktijdig gebruikt wordt niet aanbevolen

CYP3A4-inductoren

Bij het tegelijkertijd toedienen van lercanidipine en CYP3A4-inductoren, zoals anti-epileptica (b.v. fenytoïne, fenobarbital en carbamazepine) en rifampicine is voorzichtigheid geboden omdat het antihypertensieve effect verminderd kan worden. De bloeddruk moet dan ook vaker dan gewoonlijk gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4).

Lercanidipine HCl Aurobindo 10 en 20 mg, filmomhulde tabletten 101998	RVG 101997 en	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2102	Pag. 5 van 13

Alcohol

Alcohol dient te worden vermeden, aangezien het het vasodilaterende effect van antihypertensiva kan versterken (zie rubriek 4.4)

Voorzorgen, met inbegrip van dosisaanpassing

CYP3A4-substraten

Er is voorzichtigheid geboden wanneer lercanidipine gelijktijdig wordt voorgeschreven met andere CYP3A4 substraten, zoals terfenadine, astemizol, klasse-III-antiarritmica zoals amiodaron, kinidine en sotalol.

Midazolam

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

Metoprolol

Wanneer lercanidipine in combinatie met metoprolol, een β -blokker die voornamelijk door de lever geëlimineerd wordt, gegeven werd, 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 β -blokkers en kan dus ook voorkomen bij andere geneesmiddelen uit deze klasse. Dit betekent dat lercanidipine veilig tegelijk met β -1-receptor-blokkerende geneesmiddelen gegeven kan worden, maar dat dosisaanpassing nodig kan zijn.

Digoxine

Bij gelijktijdig gebruik van 20 mg lercanidipine door patiënten die chronisch behandeld worden met β -methyl digoxine, werd geen bewijs van een farmacokinetische interactie aangetoond. Echter werd wel een gemiddelde stijging van 33% van de C_{max} gezien, terwijl de AUC en de renale klaring niet significant veranderden. Patiënten die gelijktijdig digoxine gebruiken, dienen nauwgezet klinisch gemonitord te worden op tekenen van digoxine toxiciteit.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Fluoxetine


Uit een interactiestudie met fluoxetine (een remmer van CYP2D6 en CYP3A4) uitgevoerd bij vrijwilligers in de leeftijd van ± 7 jaar (gemiddeld \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 hypotensief effect van lercanidipine kunnen toenemen.

Simvastatine

Bij een herhaaldelijke gelijktijdige toediening van een dosis van 20 mg lercanidipine met 40 mg simvastatine, werd de AUC van lercanidipine niet significant beïnvloed terwijl de AUC van simvastatine toenam met 56% en deze van zijn actieve metaboliet β -hydroxyzuur met 28%. Het is onwaarschijnlijk dat dergelijke veranderingen klinisch relevant zijn. Wanneer lercanidipine 's morgens

Lercanidipine HCl Aurobindo 10 en 20 mg, filmomhulde tabletten 101998	RVG 101997 en	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2102 Pag. 6 van 13

toegediend wordt en simvastatine 's avonds, zoals aangegeven is voor dergelijk geneesmiddel is geen interactie te verwachten.

Diuretica en ACE-remmers

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

Andere geneesmiddelen die de bloeddruk beïnvloeden

Zoals bij alle antihypertensieve geneesmiddelen, kan er een toegenomen hypotensief effect worden waargenomen wanneer lercanidipine gelijktijdig wordt toegediend met andere middelen die de bloeddruk verlagen, zoals alfa-blockers voor de behandeling van urinewegsymptomen, tricyclische antidepressiva en neuroleptica. Dit is in tegenstelling tot het gelijktijdig gebruik met corticosteroiden, waarbij er een vermindering van het hypotensieve effect kan worden waargenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van lercanidipine door zwangere vrouwen. In dierstudies zijn geen teratogene effecten aangetoond (zie rubriek 5.3), maar deze zijn wel waargenomen bij andere dihydropyridine middelen. Lercanidipine wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vruchtbare vrouwen die geen contraceptie gebruiken.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens van lercanidipine bekend. Reversibele biochemische veranderingen van het kopje van spermatozoën, welke de bevruchting kunnen verminderen zijn gerapporteerd bij sommige patiënten die met β -blockers werden behandeld. In gevallen waar bij herhaling in-vitro fertilisatie faalt en er geen andere verklaring kan worden gevonden, dient de mogelijkheid dat calcium kanaal blokkers de oorzaak zijn, in overweging genomen te worden.

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


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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van lercanidipine in een dosering van 10-20 mg éénmaal per dag is beoordeeld in dubbelblinde, placebo gecontroleerde klinische studies (met 1200 patiënten op lercanidipine en 603 patiënten op placebo) en in actief gecontroleerde en in ongecontroleerde klinische lange-termijnstudies met totaal 3676 hypertensieve patiënten op lercanidipine. De vaakst gemelde bijwerkingen in klinische studies en in post-marketing ervaringen zijn: perifeer oedeem, hoofdpijn, blozen, tachycardie en hartkloppingen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Lercanidipine HCl Aurobindo 10 en 20 mg, filmomhulde tabletten 101998	RVG 101997 en	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2102 Pag. 7 van 13

In de onderstaande tabel zijn de bijwerkingen die in klinische studies en in wereldwijde postmarketingervaring zijn gemeld en waarvoor redelijkerwijs een causaal verband bestaat, ingedeeld naar systeem/orgaanklassen en frequentie volgens de MedDRA gegevensbank:


<i>Heel vaak:</i>	≥1/10
<i>Vaak:</i>	≥1/100 tot <1/10
<i>Soms:</i>	≥1/1.000 tot <1/100
<i>Zelden:</i>	≥1/10.000 tot <1/1.000
<i>Zeer zelden:</i>	<1/10.000
<i>Onbekend:</i>	kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens

Binnen iedere frequentiegroep zijn de bijwerkingen in volgorde weergegeven naar afnemende ernst.

Systeemorgaanklasse		Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Zelden</i>	Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Vaak</i>	Hoofdpijn
	<i>Soms</i>	duizeligheid
	<i>Zelden</i>	Slaperigheid, syncope
Hartaandoeningen	<i>Vaak</i>	Tachycardie, hartkloppingen
	<i>Zelden:</i>	angina pectoris
Bloedvataandoeningen	<i>Vaak</i>	Blozen
	<i>Soms</i>	Hypotensie
Maagdarmstelsel-aandoeningen	<i>Soms</i>	Dyspepsie, misselijkheid, pijn in de bovenbuik
	<i>Zelden</i>	Braken en diarree
	<i>Niet bekend</i>	Gingivale hypertrofie ¹ , troebel peritoneaal spoelvloeistof ¹
Lever- en galaandoeningen	<i>Niet bekend</i>	Verhoogd serum transaminase ¹
Huid- en subcutane weefselaandoeningen	<i>Soms</i>	Huiduitslag, pruritus
	<i>Zelden</i>	Urticaria
	<i>Niet bekend</i>	Angio-oedeem ¹
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>Soms</i>	Myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Soms</i>	Polyurie
	<i>Zelden</i>	Pollakurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Vaak</i>	Perifeer oedeem
	<i>Soms</i>	Krachteloosheid, vermoeidheid
	<i>Zelden</i>	Borstpijn

¹ bijwerkingen uit spontane meldingen uit wereldwijde post-marketing ervaringen.

Beschrijving vangeselecteerde bijwerkingen

Lercanidipine HCl Aurobindo 10 en 20 mg, filmomhulde tabletten 101998	RVG 101997 en	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2102 Pag. 8 van 13

In placebo gecontroleerde studies was de incidentie van perifeer oedeem 0,9% met lercanidipine 10- 20 mg en 0,83% met placebo. Deze frequentie bereikte 2% van de totale studiepoulatie met inbegrip van klinische lange-termijn-studies.

Lercanidipine blijkt geen nadelige invloed te hebben op bloedsuikerspiegel of gehalte aan serumlipide.

Sommige dihydropyridines kunnen zelden precordiale pijn of angina pectoris veroorzaken. 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.

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.

4.9 Overdosering

Vanuit post-marketing ervaring met lercanidipine, zijn enkele gevallen van overdosering gerapporteerd variërend van 30-40 mg tot 800 mg, met inbegrip van meldingen van een zelfmoordpoging).

Symptomen

Zoals bij andere dihydropyridines, leidt lercanidipine-overdosering tot een excessieve perifere vaatverwijding met aanzienlijke hypotensie en reflachtachycardie. Echter, bij zeer hoge doseringen kan de perifere selectiviteit verdwijnen, met bradycardie en een negatief inotrop effect tot gevolg. De vaakst voorkomende bijwerkingen die geassocieerd zijn met gevallen van overdosering zijn hypotensie, duizeligheid, hoofdpijn en hartkloppingen.

Behandeling

Klinisch relevante hypotensie vereist actieve cardiovasculaire ondersteuning, met inbegrip van frequente monitoring van cardiale en respiratoire functies, verhoogde positionering van de extremiteiten, en aandacht voor het circulerend vocht volume en urineproductie. Met het oog op de langdurige farmacologische werking van lercanidipine is het van groot belang dat de cardiovasculaire toestand van de patiënten gedurende minimaal 24 uur wordt gecontroleerd. Aangezien het middel een hoge mate van eiwitbinding kent, is dialyse waarschijnlijk niet effectief. Patiënten bij wie een matige tot ernstige intoxicatie wordt verondersteld, dienen in een intensiecareafdeling onder controle te worden gehouden.


5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Selectieve calcium instroomblokkerende middelen met voornamelijk vasculaire effecten – Dihydropyridine derivaten.

ATC-code: C08CA13

Werkingsmechanisme

Lercanidipine HCl Aurobindo 10 en 20 mg, filmomhulde tabletten 101998	RVG 101997 en	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2102 Pag. 9 van 13

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

Farmacodynamische effecten

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

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische effectiviteit en veiligheid van lercanidipine in een dosering van 10-20 mg eenmaal daags, is beoordeeld in dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies (met 1200 patiënten die lercanidipine kregen en 603 patiënten die een placebo kregen) en in actief gecontroleerde en nietgecontroleerde klinische lange-termijn-studies met in totaal 3676 hypertensie patiënten. De meeste klinische studies zijn uitgevoerd met patiënten met milde tot matige essentiële hypertensie (inclusief oudere en diabetische patiënten), die werden behandeld met alleen lercanidipine, of in combinatie met ACE-remmers, diuretica of β -blokkers.

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


Er zijn geen klinische studies uitgevoerd met kinderen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

De twee enantiomeren van lercanidipine vertonen een vergelijkbaar plasmaspiegelprofiel: de tijd nodig om piekplasmaconcentratie te bereiken is gelijk, de piekplasmaconcentratie en de AUC zijn gemiddeld 1,2 maal hoger voor de (S)-enantiomeer en de eliminatiehalfwaardetijden van beide enantiomeren zijn nagenoeg gelijk. Er is geen in-vivo-interconversie van de enantiomeren waargenomen.

Lercanidipine HCl Aurobindo 10 en 20 mg, filmomhulde tabletten 101998	RVG 101997 en	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2102 Pag. 10 van 13

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

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

Distributie

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

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

Biotransformatie

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

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

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

Eliminatie

De eliminatie geschiedt in hoofdzaak via biotransformatie.


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

Lineariteit/non-lineariteit

Orale toediening van Lercanidipine Aurobindo 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.

Aanvullende informatie voor speciale patiëntengroepen

Bij ouderen en bij patiënten met milde tot matige nier- of leverfunctiestoornissen was het farmacokinetische gedrag van lercanidipine vergelijkbaar met dat bij de algemene patiëntenpopulatie; patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen of dialyseafhankelijke patiënten vertoonden hogere spiegels (ongeveer 70%) van het middel gevonden. Bij patiënten met matige tot ernstige

Lercanidipine HCl Aurobindo 10 en 20 mg, filmomhulde tabletten 101998	RVG 101997 en	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2102 Pag. 11 van 13

leverstoornissen is de systemische biologische beschikbaarheid van lercanidipine waarschijnlijk verhoogd, aangezien het middel normaliter in de lever extensief wordt gemetaboliseerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

Lercanidipine was niet genotoxisch en er waren geen aanwijzingen voor carcinogeniteit. De vruchtbaarheid en de algemene voortplantingsfunctie van ratten bleven bij behandeling met lercanidipine onaangetast.

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

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

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

De metabolieten zijn niet afzonderlijk geëvalueerd in de toxiciteitsstudies.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS


6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Magnesiumstearaat
Povidon
Natriumzetmeelglycolaat type A
Lactose monohydraat
Microkristallijne cellulose

Filmomhulling:

- *Lercanidipine HCl Aurobindo 10 mg filmomhulde tabletten:*
Macrogol
Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd
Talk
Titaandioxide (E 171)
Geel ijzeroxide (E 172)

Lercanidipine HCl Aurobindo 10 en 20 mg, filmomhulde tabletten 101998	RVG 101997 en	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2102 Pag. 12 van 13

- *Lercanidipine HCl Aurobindo 20 mg filmomhulde tabletten:*

Macrogol

Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd

Talk

Titaandioxide (E 171)

IJzeroxide, geel (E 172)

IJzeroxide, rood (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Al/PVC blisterverpakking:

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

Al/PVC/PVDC blisterverpakking:

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

HDPE tablettencontainer

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Blisterverpakking (Aluminium/PVC) met doordruk folie
- Blisterverpakking (Aluminium/ PVC/ PVDC) met doordruk folie.
- HDPE tablettencontainer, afgesloten door een verzegelde PP-dop.

Verpakkingsgrootten:

- blisterverpakking (Al/ PVC/ PVDC) en blisterverpakking (Al/PVC): 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 90, 100 filmomhulde tabletten
- tablettencontainer: 100, 250 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen


Geen bijzondere vereisten

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

Aurobindo Pharma B.V.

Baarnsche Dijk 1

3741 LN Baarn

Lercanidipine HCl Aurobindo 10 en 20 mg, filmomhulde tabletten 101998	RVG 101997 en	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2102 Pag. 13 van 13

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

Lercanidipine HCl Aurobindo 10 mg, filmomhulde tabletten zijn ingeschreven in het register onder RVG 101997.

Lercanidipine HCl Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten zijn ingeschreven in het register onder RVG 101998.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 december 2009

Datum van laatste hernieuwing: 24 mei 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 6.4 en 6.5: 29 mei 2021.