

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

### Hulpstof(fen) met bekend effect:

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

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

### Hulpstof(fen) met bekend effect

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

### *10 mg filmomhulde tabletten:*

Gele, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten van 6.5 mm doorsnede, met een breukgleuf aan de ene en met een 'L' op de andere zijde.

### *20 mg filmomhulde tabletten:*

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 Sandoz is geïndiceerd 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, tenminste 15 minuten voor de maaltijd; afhankelijk van de individuele respons van de patiënt kan de dosering worden verhoogd tot 20 mg.

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

Bij sommige 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 (hydrochlorothiazide) of een ACE-remmer (captopril of enalapril).

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

### *Ouderen*

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

### *Pediatrische patiënten*

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

### *Nier- of leverfunctiestoornissen*

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

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

## Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

Te nemen voorzorgen voorafgaand 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 rubrieken 4.3 en 4.5).

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Vrouwen die mogelijk zwanger kunnen worden, tenzij effectieve anticonceptie wordt gebruikt.
- Obstructie in het uitstroomkanaal van het linker ventrikel.
- Onbehandeld congestief hartfalen.
- Instabiele angina pectoris.
- Ernstig verminderde leverfunctie.
- Ernstig verminderde nierfunctie (GFS <30 ml/min), inclusief dialyse patiënten.
- Binnen 1 maand na een myocardinfarct.
- Gelijktijdig gebruik met:
  - sterke CYP3A4-inhibitoren (zie rubriek 4.5),
  - cyclosporine (zie rubriek 4.5),
  - grapefruit of grapefruitsap (zie rubriek 4.5).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### *Sick-sinus syndroom*

Extra voorzichtigheid is geboden wanneer lercanidipine wordt toegepast bij patiënten met sick-sinus syndroom(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 verminderde nier- of leverfunctiestoornissen:*

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

Lercanidipine dient niet gebruikt te worden bij patiënten met ernstige leverfunctie vermindering of nierfunctie vermindering (GFS < 30 ml/min), inclusief dialyse patiënten (zie rubriek 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*

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

#### *Alcohol*

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

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van lercanidipine is bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar oud niet vastgesteld.

#### Lercanidipine HCl Sandoz bevat lactose en natrium:

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

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tabletten, 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 remmen en gelijktijdig gegeven worden inwerken op het metabolisme en de eliminatie van lercanidipine.

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

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

#### *Cyclosporine*

Cyclosporine en lercanidipine dienen niet gelijktijdig gebruikt te worden.

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%.

#### *Grapefruit of Grapefruitsap*

Lercanidipine mag niet gelijktijdig met grapefruit of grapefruitsap gebruikt worden (zie rubriek 4.3).

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

### **Voorzorgen, met inbegrip van dosisaanpassing**

#### *Midazolam*

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

#### *CYP3A4-substraten*

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

#### *Digoxine*

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

#### *Metoprolol*

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

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

#### *CYP3A4-inductoren*

Er is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van lercanidipine met CYP3A4-inductoren als anti-epileptica (bijv. fenytoïne, fenobarbital en carbamazepine) en rifampicine, aangezien de bloeddrukverlagende werking kan worden beperkt, en de bloeddruk dient vaker dan gebruikelijk te worden gecontroleerd. (zie rubriek 4,4)

#### *Alcohol*

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

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

#### *Fluoxetine*

Uit een interactiestudie met fluoxetine (een remmer van CYP2D6 en CYP3A4) uitgevoerd bij vrijwilligers in de leeftijd van  $65 \pm 7$  jaar (gemiddeld  $\pm$  s.d.) is gebleken dat er geen klinisch relevante verandering 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 metaboliet  $\beta$ -hydroxyzuur met 28%. Het is onwaarschijnlijk dat dergelijke veranderingen klinisch relevant zijn. Wanneer lercanidipine 's morgens toegediend wordt en simvastatine 's avonds, zoals aangegeven is voor dergelijk geneesmiddel geen interactie te verwachten.

#### *Warfarine*

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

#### *Diuretica en ACE-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 alfablokkers voor de behandeling van

urinewegsymbtomen, 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.

#### *Pediatische patiënten*

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **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 zwangerschap en bij vruchtbare vrouwen die geen contraceptie gebruiken.

#### *Borstvoeding*

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

#### *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 kanaalblokkers 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 op het vermogen om machines te bedienen. Echter voorzichtigheid is geboden, omdat zich duizeligheid, krachteloosheid, vermoeidheid en in zeldzame gevallen slaperigheid kunnen voordoen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van lercanidipine 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 lang-termijn-studies met totaal 3676 hypertensie patiënten op lercanidipine.

De meest gemelde bijwerkingen in klinische studies en in post-marketing ervaringen zijn perifeer oedeem, hoofdpijn, blozen, tachycardie en hartkloppingen.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de onderstaande tabel zijn de bijwerkingen die in wereldwijde post-marketingervaring zijn gemeld en waarvoor redelijkerwijs een causaal verband bestaat, ingedeeld naar de systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDra gegroepeerd en gerangschikt naar

frequentie zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de waargenomen bijwerkingen naar afnemende ernst gegroepeerd.

MedDRA Systeemorgaan- klasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteem- aandoeningen			Overgevoeli- heid	
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Somnolentie, Syncope	
Hartaandoeningen*	Tachycardie, palpitaties		Angina pectoris	
Bloedvat- aandoeningen	Blozen	Hypotensie		
Maagdarmsstelsel- aandoeningen		Dyspepsia, misselijkheid, pijn in de bovenbuik	Braken, diarree, dyspepsie,	Gingivale hypertrofie <sup>1</sup> Troebel peritoneaal spoelvoeistof <sup>1</sup>
Lever- en galaandoeningen				Verhoogd serum transaminase <sup>1</sup>
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Huiduitslag, pruritus	Urticaria	Angio-oedeem <sup>1</sup>
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Myalgie		
Nier- en urineweg- aandoeningen		Polyurie	Pollakurie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Perifeer oedeem	Krachteloosheid, vermoeidheid	Borstpijn	

<sup>1</sup>bijwerkingen uit spontane meldingen uit wereldwijde post-marketing ervaringen

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen



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 studiepopulatie met inbegrip van klinische lang-termijn-studies.

Lercanidipine lijkt geen nadelig effect op de bloedsuiker- of serumlipidenwaarden te hebben.

Sommige dihydropyridines kunnen zelden 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 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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

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

#### Symptomen:

Zoals bij andere dihydropyridines, leidt lercanidipine-overdosering tot een excessieve perifere vaatverwijding met aanzienlijke hypotensie en reflextachycardie. Echter, bij zeer hoge doseringen kan de perifere selectiviteit verdwijnen, met bradycardie en een negatief inotroop 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 intensive-careafdeling 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 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 inotropie effect.

Omdat de vasodilatatie die wordt veroorzaakt door lercanidipine geleidelijk inzet, doet zich bij hypertensieve patiënten zelden acute hypotensie met reflextachycardie 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 niet gecontroleerde 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 beta-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  $3,30 \text{ ng/ml} \pm 2,09 \text{ s.d.}$  en  $7,66 \text{ ng/ml} \pm 5,90 \text{ s.d.}$  worden 1,5 tot 3 uur na toediening bereikt.

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

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

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

#### *Distributie*

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

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

#### *Biotransformatie*

Lercanidipine wordt extensief gemetaboliseerd door CYP3A4; onveranderd lercanidipine wordt niet teruggevonden in de urine of feces. 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 leidt tot plasmaspiegels van lercanidipine die niet direct evenredig zijn met de dosering (niet-lineaire kinetiek). Na 10, 20 of 40 mg zijn piekplasmaconcentraties waargenomen in de verhouding 1:3:8 en oppervlakten onder de

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

*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 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 carcinogeniciteit.

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

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

Lercanidipine 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 toxiciteitstudies.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

*10 mg filmomhulde tabletten:*

*Tabletkern:*

Magnesiumstearaat  
Povidon  
Natriumzetmeelglycolaat type A  
Lactose monohydraat  
Microkristallijne cellulose

*Filmomhulling:*

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

*20 mg filmomhulde tabletten:*

*Tabletkern:*

Magnesiumstearaat  
Povidon  
Natriumzetmeelglycolaat type A  
Lactose monohydraat  
Microkristallijne cellulose

*Filmomhulling:*

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**

2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

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

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in een aluminium/PVDC blisterverpakkingen met push-through folie.

Verpakkingsgrootten:

*10 mg, filmomhulde tabletten:*

7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 98, 100 filmomhulde tabletten

*20 mg, filmomhulde tabletten:*

7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 98, 100 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

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

Lercanidipine HCl Sandoz 10 mg, filmomhulde tabletten zijn ingeschreven in het register onder RVG 102327.

Lercanidipine HCl Sandoz 20 mg, filmomhulde tabletten zijn ingeschreven in het register onder RVG 102328.

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

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 22 december 2009

Datum van laatste hernieuwing: 29 september 2019

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024