

LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 10 MG
LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 20 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 oktober 2022

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lercanidipine HCl Double-e Pharma 10 mg, filmomhulde tabletten
Lercanidipine HCl Double-e Pharma 20 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lercanidipine HCl Double-e Pharma 10 mg en 20 mg, filmomhulde tabletten bevatten 10 mg en 20 mg lercanidipinehydrochloride overeenkomend met 9,4 mg respectievelijk 18,8 mg lercanidipine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lercanidipine HCl Double-e Pharma 10 mg: gele, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met een diameter van 6,5 mm met aan de ene zijde een breukstreep. De andere zijde is glad.

Lercanidipine HCl Double-e Pharma 20 mg: roze, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met een diameter van 8,5 mm met een breukstreep aan een zijde. De andere zijde is glad.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is 10 mg oraal eenmaal daags **ten minste 15 minuten vóór de maaltijd**. Afhankelijk van de respons van de individuele patiënt kan de dosering worden verhoogd tot 20 mg. Dosistitratie dient geleidelijk te verlopen, omdat het ongeveer 2 weken kan duren voordat de maximale antihypertensieve werking is bereikt.

Bij sommige patiënten, die niet voldoende reageren op een enkelvoudig antihypertensief middel, kan

LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 10 MG
LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 20 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 6 oktober 2022

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 2

lercanidipine worden toegevoegd aan de behandeling met een bètablokker (atenolol), een diureticum (hydrochloorthiazide) of een ACE-remmer (captopril of enalapril).

Gezien de steile dosis-responscurve, met een plateau bij doseringen tussen 20 en 30 mg, is het niet waarschijnlijk dat het effect nog wordt verhoogd door hogere doseringen; dit terwijl de bijwerkingen wel kunnen toenemen.

Gebruik bij ouderen:

Hoewel de farmacokinetische data en de klinische ervaring erop wijzen dat er geen aanpassing van de dagelijkse dosis noodzakelijk is, is extra voorzichtigheid geboden bij de start van de behandeling bij ouderen.

Pediatische patiënten:

Lercanidipine wordt niet aanbevolen voor gebruik door kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar, omdat er onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid en werkzaamheid.

Gebruik bij nier- of leverinsufficiëntie:

Extra voorzichtigheid is geboden bij de start van de behandeling bij patiënten met lichte tot matige nier- of leverfunctiestoornissen. Hoewel het normaal aanbevolen doseringsschema door deze subgroepen wordt verdragen, dient een verhoging van de dosis naar dagelijks 20 mg met zorg te worden benaderd. Het antihypertensieve effect kan versterkt worden bij patiënten met leverfunctiestoornissen, zodat een aanpassing van de dosis overwogen moet worden.

Lercanidipine dient niet gebruikt te worden bij patiënten met ernstige leverstoornissen of bij patiënten met ernstige nierstoornissen (GFR < 30 ml/min).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tablet moet worden doorgeslikt met een ruime hoeveelheid vloeistof (bv. één glas water).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een dihydropyridine 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 gebruikt wordt
- Obstructie in het uitstroomkanaal van het linkerventrikel
- Onbehandeld congestief hartfalen
- Instabiele angina pectoris
- Ernstige nier- of leverfunctiestoornissen
- Binnen een maand na een myocardinfarct
- Gelijktijdige toediening van:
 - sterke remmers van CYP3A4 (zie rubriek 4.5)
 - cyclosporine (zie rubriek 4.5)
 - grapefruitsap (zie rubriek 4.5).

LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 10 MG
LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 20 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 oktober 2022

Bladzijde : 3

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Extra voorzichtigheid is geboden wanneer lercanidipine gebruikt wordt bij patiënten met het brady-tachycardiesyndroom (indien zich ter plaatse geen pacemaker bevindt). Hoewel gecontroleerde hemodynamische studies geen verslechtering van de ventrikelfunctie onthulden, moet men ook voorzichtig zijn bij patiënten met linkerventrikeldisfunctie. Er zijn aanwijzingen dat sommige kortwerkende dihydropyridinen gerelateerd zijn aan een verhoogd cardiovasculair risico bij patiënten met een ischemische hartaandoening. Hoewel lercanidipine langwerkend is, is bij dergelijke patiënten voorzichtigheid geboden.

Lercanidipine kan in zeldzame gevallen leiden tot precordiale pijn of angina pectoris. In zeer zeldzame gevallen kunnen patiënten met pre-existente angina pectoris een toename van frequentie, duur of ernst van deze aanvallen ervaren. Incidentele gevallen van myocardinfarct kunnen worden waargenomen (zie rubriek 4.8).

Gebruik bij nier- of leverinsufficiëntie:

Extra voorzichtigheid is geboden bij starten van de behandeling bij patiënten met lichte tot matige nier- of leverfunctiestoornissen. Hoewel het normaal aanbevolen doseringsschema verdragen wordt door deze subgroepen, dient een verhoging van de dosis naar dagelijks 20 mg met zorg te worden benaderd. Het antihypertensieve effect kan versterkt worden bij patiënten met leverfunctiestoornissen, zodat een aanpassing van de dosis overwogen moet worden.

Het gebruik van lercanidipine wordt niet aangeraden bij patiënten met ernstige lever- of nierfunctiestoornissen (GFR < 30 ml/min) (zie rubriek 4.2).

Alcoholgebruik moet vermeden worden omdat het effect van vaatverwijdende antihypertensiva versterkt kan worden (zie rubriek 4.5).

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

Hulpstoffen

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Lercanidipine wordt gemetaboliseerd door het CYP3A4-enzym, zodat gelijktijdig toegediende remmers en inductoren van CYP3A4 een wisselwerking kunnen hebben met het metabolisme en de verwijdering van lercanidipine.

Gelijktijdig voorschrijven van lercanidipine met remmers van CYP3A4 (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, ritonavir, erytromycine, troleandomycine) moet vermeden worden (zie rubriek 4.3).

Een interactiestudie met een sterke CYP3A4-remmer, ketoconazol, toonde een aanzienlijke stijging van

LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 10 MG
LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 20 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 oktober 2022

Bladzijde : 4

de plasmaspiegels lercanidipine (een 15-voudige verhoging van de AUC en een 8-voudige stijging van de C_{max} voor de eutomeer S-lercanidipine).

Cyclosporine en lercanidipine dienen niet samen te worden toegediend (zie rubriek 4.3).

Na gelijktijdige toediening zijn verhoogde plasmaspiegels van zowel lercanidipine als cyclosporine waargenomen. Een studie onder jonge gezonde vrijwilligers heeft aangetoond dat wanneer cyclosporine 3 uur na inname van het lercanidipine werd toegediend, de plasmaspiegels van lercanidipine niet veranderden, terwijl de AUC van cyclosporine met 27% steeg. De gelijktijdige toediening van lercanidipine met cyclosporine veroorzaakte echter een drievoudige stijging van de plasmaspiegels van lercanidipine en een stijging met 21% van de AUC van cyclosporine.

Lercanidipine mag niet met grapefruitsap worden ingenomen (zie rubriek 4.3).

Lercanidipine is gevoelig voor remming van metabolisme door grapefruitsap, met als gevolg een stijging van de systemische beschikbaarheid en een verhoogd hypotensief effect.

Bij gelijktijdige toediening van een dosis van 20 mg met oraal midazolam aan oudere vrijwilligers was de absorptie van lercanidipine verhoogd (met ongeveer 40%) en de snelheid van de absorptie gedaald (t_{max} werd 1,75 tot 3 uur vertraagd). De midazolamconcentraties veranderden niet.

Voorzichtigheid is geboden wanneer lercanidipine tegelijk wordt voorgeschreven met andere substraten van CYP3A4, zoals terfenadine, astemizol, klasse III-anti-aritmica zoals amiodaron en kinidine.

Gelijktijdige toediening van lercanidipine met CYP3A4-inductoren zoals anticonvulsiva (bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine) en rifampicine dient met zorg te worden benaderd vanwege een mogelijke afname van het antihypertensieve effect. De bloeddruk moet vaker dan normaal worden gecontroleerd.

Wanneer lercanidipine toegediend wordt samen met metoprolol, een bètablokker die voornamelijk door de lever wordt geëlimineerd, wijzigt de biologische beschikbaarheid van metoprolol niet, terwijl die van lercanidipine met 50% daalt. Dit effect kan te wijten zijn aan de afname in de hepatische bloedstroom door bètablokkers en kan daarom ook met andere geneesmiddelen uit deze klasse optreden. Lercanidipine kan dus veilig worden toegediend met bètablokkers, hoewel het nodig kan zijn de dosis aan te passen.

Een interactiestudie met fluoxetine (een remmer van CYP2D6 en CYP3A4), verricht onder vrijwilligers in de leeftijd van 65 ± 7 jaar (gemiddelde \pm standaarddeviatie), toonde geen klinisch relevante modificatie van de farmacokinetiek van lercanidipine.

Gelijktijdige toediening van cimetidine 800 mg dagelijks veroorzaakt geen significante wijzigingen in de plasmaspiegels van lercanidipine, maar bij hogere doses is voorzichtigheid geboden omdat de biologische beschikbaarheid en het hypotensieve effect van lercanidipine verhoogd kunnen worden.

Gelijktijdige toediening van 20 mg lercanidipine bij patiënten die chronisch worden behandeld met β -methyl digoxine toonde geen bewijs voor farmacokinetische interactie. Gezonde vrijwilligers die

LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 10 MG
LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 20 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 oktober 2022

Bladzijde : 5

behandeld worden met digoxine na dosering van 20 mg lercanidipine nuchter, toonden een gemiddelde toename van 33% in de C_{max} van digoxine, terwijl de AUC en de nierklaring niet significant veranderden. Patiënten die tegelijkertijd een digoxinebehandeling ondergaan, dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van digoxinetoxiciteit.

Wanneer een dosis van 20 mg lercanidipine herhaaldelijk samen met 40 mg simvastatine werd toegediend, werd de AUC van lercanidipine niet significant gewijzigd, terwijl de AUC van simvastatine met 56% toenam en die van zijn actieve metabooliet β -hydroxyzuur met 28%. Het is onwaarschijnlijk dat dergelijke veranderingen klinisch relevant zijn. Er wordt geen interactie verwacht wanneer lercanidipine 's ochtends wordt toegediend en simvastatine 's avonds, zoals geïndiceerd voor een dergelijk geneesmiddel.

De gelijktijdige toediening van 20 mg lercanidipine aan gezonde, nuchtere vrijwilligers wijzigde de farmacokinetiek van warfarine niet.

Lercanidipine werd veilig toegediend met diuretica en ACE-remmers.

Alcoholgebruik moet worden vermeden omdat dit het effect van vaatverwijdende antihypertensiva kan versterken (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De gegevens voor lercanidipine leveren geen bewijs voor een teratogeen effect in de rat en het konijn en de voortplanting neemt niet af. Omdat er echter geen klinische ervaring is met lercanidipine bij zwangerschap en tijdens borstvoeding, en andere dihydropyridinesamenstellingen teratogeen bleken bij dieren, moet lercanidipine niet worden toegediend tijdens de zwangerschap of aan vruchtbare vrouwen tenzij effectieve anticonceptie wordt gebruikt.

Borstvoeding

Vanwege de hoge lipofiliteit van lercanidipine kan verspreiding in de moedermelk worden verwacht. Het geneesmiddel moet daarom niet worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven.

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

Klinische ervaring met lercanidipine toont dat het onwaarschijnlijk is dat de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen nadelig worden beïnvloed. Voorzichtigheid is echter geboden omdat duizeligheid, asthenie, vermoeidheid en in zeldzame gevallen slaperigheid kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Ongeveer 1,8% van de behandelde patiënten heeft bijwerkingen ervaren.

De onderstaande tabel toont de incidentie van bijwerkingen, met ten minste een mogelijk causaal

**LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 10 MG
LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 20 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 6 oktober 2022

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 6

verband, gerangschikt volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse en in volgorde van frequentie (soms, zelden).

De volgende classificaties zijn gebruikt voor het optreden van bijwerkingen:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Zoals weergegeven in de tabel, zijn de vaakst optredende bijwerkingen zoals gemeld in gecontroleerde klinische trials: hoofdpijn, duizeligheid, perifeer oedeem, tachycardie, palpitaties, rood worden van de huid, elk bij minder dan 1% van de patiënten.

Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden	Overgevoeligheid
Psychische stoornissen	Zelden	Slaperigheid
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	Hoofdpijn; duizeligheid
Hartaandoeningen	Soms	Tachycardie; palpitaties
	Zelden	Angina pectoris
Bloedvataandoeningen	Soms	Rood worden van de huid
	Zeer zelden	Syncope
Maagdarmstelselaandoeningen	Zelden	Misselijkheid; dyspepsie; diarree; buikpijn; braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zelden	Uitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zelden	Spierpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Polyurie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	Perifeer oedeem
	Zelden	Asthenie; vermoeidheid

In de postmarketingfase werden spontaan de volgende bijwerkingen (zeer zelden) gemeld:

tandvleeshypertrofie, reversibele stijging van serumspiegels, hepatische transaminasen, hypotensie, frequent urineren en pijn op de borst.

Lercanidipine kan in zeldzame gevallen leiden tot precordiale pijn of angina pectoris. In zeer zeldzame gevallen kunnen patiënten met pre-existente angina pectoris een toename van frequentie, duur of ernst van deze aanvallen ervaren. Er kunnen incidentele gevallen van myocardinfarct worden waargenomen. Lercanidipine lijkt de bloedsuiker- of serumlipidespiegels niet nadelig te beïnvloeden.

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

LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 10 MG
LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 20 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 oktober 2022

Bladzijde : 7

melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In de postmarketingfase werden drie gevallen van overdosering gemeld (respectievelijk 150 mg, 280 mg en 800 mg lercanidipine, ingenomen bij een zelfmoordpoging). De eerste patiënt ontwikkelde slaperigheid en werd behandeld door middel van maagspoeling. De tweede patiënt ontwikkelde cardiogene shock met ernstige myocardiale ischemie en licht nierfalen en werd behandeld met hoge doses catecholaminen, furosemide, digitalis en parenterale plasma-expanders. De derde patiënt ontwikkelde braken en hypotensie en werd met actieve kool, laxeermiddel en een dopamine-infuus behandeld. Alle drie gevallen genazen zonder restverschijnselen.

Overdosering zou naar verwachting kunnen leiden tot buitensporige perifere vasodilatatie met een duidelijke hypotensie en reflextachycardie. In geval van ernstige hypotensie, bradycardie en bewusteloosheid zou cardiovasculaire ondersteuning nuttig kunnen zijn, met intraveneus atropine tegen de bradycardie.

Met het oog op het langdurige farmacologische effect van lercanidipine is het essentieel dat de cardiovasculaire status van patiënten die een overdosering nemen, gedurende ten minste 24 uur wordt bewaakt. Er bestaat geen informatie over de waarde van dialyse hierbij. Omdat het werkzame bestanddeel zeer lipofiel is, is het zeer waarschijnlijk dat plasmaspiegels geen richtlijn zijn voor de duur van de periode van verhoogd risico en is dialyse mogelijk niet effectief.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Selectieve calciumkanaalblockers met hoofdzakelijk vasculaire effecten.
ATC-code: C08CA13

Lercanidipine is een calciumantagonist uit de dihydropyridinegroep en remt de transmembraaninflux van calcium naar hart- en glad spierweefsel. Het mechanisme van de antihypertensieve werking ervan berust op een direct ontspannend effect op het vasculaire gladde spierweefsel waardoor de totale perifere weerstand afneemt. Ondanks de korte farmacokinetische plasmahalfwaardetijd heeft lercanidipine een langdurige bloeddrukverlagende activiteit, als gevolg van zijn hoge membraanverdelingscoëfficiënt. en kent vanwege de hoge vasculaire selectiviteit geen negatieve inotrope effecten.

Omdat de door lercanidipine geïnduceerde vasodilatatie aan het begin van de behandeling geleidelijk optreedt, is acute hypotensie met reflextachycardie zelden waargenomen bij hypertensieve patiënten. De antihypertensieve werking van lercanidipine, dat een racemaat is, is voornamelijk toe te schrijven aan de (S)-enantiomeer ervan.

Naast de klinische studies die verricht zijn ter ondersteuning van de therapeutische indicaties, liet een verdere kleine, ongecontroleerde maar gerandomiseerde studie van patiënten met ernstige hypertensie (gemiddelde \pm SD diastolische bloeddruk van $114,5 \pm 3,7$ mm Hg) zien dat de bloeddruk bij 40% van

LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 10 MG
LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 20 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 oktober 2022

Bladzijde : 8

de 25 patiënten normaliseerde met 20 mg eenmaal daags en bij 56% van de 25 patiënten met 10 mg lercanidipine tweemaal daags. In een dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studie versus placebo bij patiënten met geïsoleerde systolische hypertensie was lercanidipine effectief in het verlagen van de systolische bloeddruk van gemiddelde beginwaarden van $172,6 \pm 5,6$ mm Hg naar $140,2 \pm 8,7$ mm Hg.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lercanidipine wordt volledig geabsorbeerd na een orale toediening van 10-20 mg en de piekplasmaconcentraties, respectievelijk $3,30 \text{ ng/ml} \pm 2,09 \text{ SD}$ en $7,66 \text{ ng/ml} \pm 5,90 \text{ SD}$, worden ongeveer 1,5-3 uur na toediening bereikt.

De twee enantiomeren van lercanidipine vertonen een vergelijkbaar plasmaspiegelprofiel: De tijd tot piekplasmaconcentratie is hetzelfde, de piekplasmaconcentratie en AUC zijn gemiddeld 1,2 maal hoger voor de (S)-enantiomeer en de eliminatiehalfwaardetijden van de twee enantiomeren zijn praktisch gelijk. Er werd geen *in vivo* interconversie van enantiomeren waargenomen.

Vanwege het hoge first-pass-effect is de absolute biologische beschikbaarheid van na de maaltijd oraal aan patiënten toegediend lercanidipine ongeveer 10%, hoewel dit naar 1/3 daalt wanneer het aan gezonde, nuchtere vrijwilligers wordt toegediend.

Orale beschikbaarheid van lercanidipine stijgt viervoudig wanneer lercanidipine tot 2 uur na een vetrijke maaltijd wordt ingenomen. Hieruit volgt dat lercanidipine vóór de maaltijd moet worden ingenomen.

Distributie

Distributie van het plasma naar weefsels en organen vindt snel en uitgebreid plaats.

De mate van serum-eiwitbinding van lercanidipine overschrijdt de 98%. Omdat de plasma-eiwitspiegels lager zijn bij patiënten met ernstige nier- of leverdisfunctie, is de vrije fractie van het werkzame bestanddeel mogelijk hoger.

Metabolisme

Lercanidipine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door CYP3A4; er wordt geen werkzaam moederbestanddeel in de urine of feces gevonden. Het wordt voornamelijk in inactieve metabolieten omgezet en ongeveer 50% van de dosis wordt in de urine uitgescheiden.

In vitro experimenten met humane levermicrosomen hebben aangetoond dat lercanidipine enige mate van remming van CYP3A4 en CYP2D6 vertoont, bij concentraties van respectievelijk 160- en 40-maal hoger dan die bereikt worden bij de piek na de dosis van 20 mg.

Bovendien hebben interactiestudies bij mensen laten zien dat lercanidipine de plasmaspiegels van midazolam, een typisch substraat van CYP3A4, of van metoprolol, een typisch substraat van CYP2D6, niet wijzigde. Daarom wordt bij therapeutische doses geen remming door lercanidipine verwacht van de biotransformatie van werkzame bestanddelen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4 en CYP2D6.

LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 10 MG
LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 20 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 oktober 2022

Bladzijde : 9

Eliminatie

Eliminatie treedt hoofdzakelijk op door biotransformatie.

Er werd een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van 8-10 uur berekend en de therapeutische activiteit houdt 24 uur aan vanwege de hoge binding aan lipidemembranen. Na herhaalde toediening werd geen ophoping gezien.

Lineariteit/niet-lineariteit

Orale toediening van lercanidipine leidt tot plasmaspiegels die niet recht evenredig zijn aan de dosering (niet-lineaire kinetiek). Na 10, 20 of 40 mg waren de waargenomen piekplasmaspiegels in de verhouding 1:3:8 en de oppervlakten onder de plasmaconcentratie/tijdcurven in de verhouding 1:4:18, wat wijst op een progressieve verzadiging van het first-pass-effect. De beschikbaarheid stijgt dus met dosisverhoging.

Kenmerken bij patiënten

Bij oudere patiënten en bij patiënten met lichte tot matige nierdisfunctie of lichte tot matige leverfunctiestoornissen vertoonde het farmacokinetisch gedrag van lercanidipine geen afwijkingen ten opzichte van de gemiddelde patiënt. Bij patiënten met ernstige nierdisfunctie of dialyseafhankelijke patiënten werden hogere spiegels (ongeveer 70%) van het werkzame bestanddeel gevonden. Bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis is de systemische biologische beschikbaarheid van lercanidipine waarschijnlijk verhoogd, omdat het werkzame bestanddeel normaliter uitgebreid wordt gemetaboliseerd in de lever.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Farmacologische veiligheidsstudies in dieren toonden bij antihypertensieve doses geen effecten op het autonome zenuwstelsel, het centrale zenuwstelsel of op de maagdarmpunctie.

De relevante effecten die zijn waargenomen in langetermijnstudies bij ratten en honden waren direct of indirect gerelateerd aan de bekende effecten van hoge doseringen calciumantagonisten, die voornamelijk wijzen op een verhoogde farmacodynamische werking.

Lercanidipine was niet genotoxisch en er waren geen aanwijzingen voor carcinogeniciteit.

De vruchtbaarheid en de algemene voortplanting bij ratten werden niet beïnvloed door de behandeling met lercanidipine.

Er waren geen aanwijzingen voor teratogene effecten bij ratten en konijnen; bij ratten echter induceerde lercanidipine in hoge doseringen pre- en postimplantatieverliezen en vertraagde foetale ontwikkeling.

Lercanidipinehydrochloride induceerde bij toediening van hoge doses (12 mg/kg/dag) tijdens de bevalling dystokie.

LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 10 MG
LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 20 MG
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 6 oktober 2022

Bladzijde : 10

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

De metabolieten zijn in toxiciteitsstudies niet apart onderzocht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lercanidipine HCl Double-e Pharma 10 mg, filmomhulde tabletten

Kern:

Maïszetmeel
Natriumzetmeelglycolaat (type A).
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Microkristallijne cellulose
Poloxameer 188
Natriumstearylfumaraat
Macrogol 6000

Filmomhulsel:

Hypromellose
Macrogol 6000
IJzeroxide geel (E 172)
Titaandioxide (E 171)

Lercanidipine HCl Double-e Pharma 20 mg, filmomhulde tabletten

Kern:

Microkristallijne cellulose
Maïszetmeel
Natriumzetmeelglycolaat (type A).
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Povidon K30
Natriumstearylfumaraat

Filmomhulsel:

Hypromellose
Macrogol 6000
IJzeroxide rood (E 172)
Titaandioxide (E 171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

**LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 10 MG
LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 20 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 6 oktober 2022

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 11

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Lercanidipine HCl Double-e Pharma 10 mg, filmomhulde tabletten: 3 jaar

Lercanidipine HCl Double-e Pharma 20 mg, filmomhulde tabletten: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lercanidipine HCl Double-e Pharma 10 mg, filmomhulde tabletten:

PVC/PVDC-aluminium blisterverpakkingen in vouwdozen

Verpakkingsgrootten: 14, 28, 30, 56, 98, 100 tabletten, en eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) tabletten.

Lercanidipine HCl Double-e Pharma 20 mg, filmomhulde tabletten:

PVC/PVDC-aluminium blisterverpakkingen in vouwdozen

Verpakkingsgrootten: 14, 28, 30, 56, 98, 100 tabletten, en eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Double-E Pharma Ltd.
17 Corrig Road
Sandyford Dublin 18
Ierland

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

**LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 10 MG
LERCANIDIPINE HCl DOUBLE-E PHARMA 20 MG
filmomhulde tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 6 oktober 2022

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 12

Lercanidipine HCl Double-e Pharma 10 mg, filmomhulde tablet: RVG 103614

Lercanidipine HCl Double-e Pharma 20 mg, filmomhulde tablet: RVG 103615

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 november 2009

Datum van laatste hernieuwing: 30 april 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 6 december 2022.

1022.1v.AV