

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lacidipine Double-e Pharma 4 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 4 mg lacidipine.

Hulpstof met een bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 258,33 mg lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ovale biconvexe filmomhulde tabletten van 12,8 x 7,2 mm met aan beide kanten een breukstreep en aan één zijde gemarkeerd met '4'.

De tablet kan worden verdeeld in twee gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lacidipine Double-e Pharma is geïndiceerd voor de behandeling van hypertensie hetzij als monotherapie of in combinatie met andere antihypertensiva, zoals β -blokkers, diuretica en ACE-remmers.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor orale toediening.

Volwassenen:

De behandeling van hypertensie moet worden aangepast aan de ernst van de aandoening en op geleide van de individuele respons.

De aanbevolen startdosis is eenmaal daags 2 mg. De dosis kan verhoogd worden tot 4 mg (en vervolgens, zo nodig, tot 6 mg) nadat voldoende tijd is verstreken om het volle farmacologisch effect te laten plaatsvinden. In de praktijk blijkt dat dit minstens 3 à 4 weken duurt. Het is niet aangetoond dat dagelijkse doseringen boven 6 mg significant effectiever is.

Lacidipine Double-e Pharma dient elke dag op hetzelfde tijdstip te worden ingenomen, bij voorkeur 's ochtends.

Patiënten met leverinsufficiëntie:

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Patiënten met nierinsufficiëntie:

Aangezien Lacidipine Double-e Pharma niet door de nieren wordt uitgescheiden, is dosisaanpassing niet vereist bij patiënten met een nierinsufficiëntie.

Gebruik bij kinderen en adolescenten:

Daar er geen ervaring is opgebouwd met lacidipine in relatie tot de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen, wordt Lacidipine Double-e Pharma niet aanbevolen voor kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Oudere patiënten:

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk. De behandeling kan langdurig worden aangehouden.

4.3 Contra-indicaties

Lacidipine Double-e Pharma is gecontra-indiceerd bij patiënten die overgevoelig zijn voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Lacidipine Double-e Pharma dient slechts met grote zorgvuldigheid te worden gebruikt bij patiënten met een eerdere allergische reactie op een ander dihydropyridine-derivaat vanwege het theoretische risico op kruisreactiviteit.

Net als met andere dihydropyridines is lacidipine gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige aortastenose.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In gespecialiseerde studies is aangetoond dat lacidipine niet de spontane functie van de sinoatriale (SA) knoop, of verlenging van de geleiding in de atrioventriculaire (AV) knoop veroorzaakt. De theoretische mogelijkheid dat een calciumantagonist de activiteit van de SA-knoop en AV-knoop kan beïnvloeden, moet echter in ogenschouw worden genomen, en voorzichtigheid is geboden bij patiënten met reeds bestaande abnormaliteiten in de werking van de SA- en AV-knopen.

Zoals gemeld met bepaalde dihydropyridine-calciumkanaalantagonisten, dient lacidipine met voorzichtigheid te worden gebruikt door patiënten met aangeboren of gedocumenteerde verworven verlenging van het QT-interval. Lacidipine dient ook met voorzichtigheid te worden gebruikt door patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen, zoals klasse I en III anti-aritmica, tricyclische antidepressiva, sommige anti-psychotica, antibiotica (bijvoorbeeld erythromycine) en sommige antihistaminica (bijvoorbeeld terfenadine).

Evenals bij andere calciumantagonisten, dient lacidipine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een geringe hartreserve.

Evenals met andere dihydropyridine-calciumantagonisten, dient lacidipine met zorgvuldigheid te worden gebruikt bij patiënten met onstabiele angina pectoris en bij patiënten die onstabiele angina pectoris ontwikkelen tijdens de behandeling.

Lacidipine dient niet te worden toegediend aan patiënten na een recent myocardinfarct.

Er zijn geen gegevens beschikbaar dat lacidipine kan worden gebruikt voor de secundaire preventie van myocardinfarct.

De effectiviteit en veiligheid van Lacidipine Double-e Pharma bij de behandeling van maligne hypertensie is niet vastgesteld.

Lacidipine dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met leverinsufficiëntie omdat het antihypertensieve effect kan worden versterkt.

Er is geen aanwijzing dat lacidipine de glucosetolerantie of de controle van diabetes beïnvloedt.

Dit geneesmiddel bevat 258,33 mg lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactoseintolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het is bekend dat lacidipine gemetaboliseerd wordt door cytochroom CYP3A4 en daarom kunnen significante remmers en induceerders van CYP3A4 (zoals rifampicine, itraconazol) die gelijktijdig worden toegediend effect hebben op het metabolisme en de eliminatie van lacidipine.

Wanneer lacidipine tegelijkertijd met andere geneesmiddelen met een bekend hypotensief effect, inclusief antihypertensieve geneesmiddelen (zoals bijvoorbeeld diuretica, bètablokkers of ACE-remmers), wordt toegediend, zou een versterkt of aanvullend hypotensief effect kunnen optreden. Er zijn echter geen specifieke interactie problemen voortgekomen uit studies met gelijkende antihypertensieve middelen (zoals betablokkers en diuretica) of met digoxine, tolbutamide of warfarine.

De plasmawaarden van lacidipine kan stijgen bij gelijktijdig gebruik van cimetidine.

Alcohol

Evenals voor alle vasodilaterende antihypertensiva is voorzichtigheid geboden als gelijktijdig alcohol wordt geconsumeerd, omdat dit de effecten kan verhogen.

Grapefruitsap

Evenals bij andere dihydropyridines dient Lacidipine Double-e Pharma niet gebruikt te worden in combinatie met grapefruitsap omdat dit de biologische beschikbaarheid kan veranderen.

Lacidipine is sterk eiwitgebonden (>95%) aan albumine en alfa-1-zuur-glycoproteïne.

Er zijn geen specifieke interactie-gerelateerde problemen geïdentificeerd in studies met gangbare bloeddrukverlagende geneesmiddelen of met tolbutamide of warfarine.

In een klinische studie bij patiënten met een niertransplantaat, die werden behandeld met ciclosporine, heeft lacidipine aangetoond dat het de afname van de renale plasmastroom kon doen omkeren en glomerulaire filtratiesnelheid, veroorzaakt door ciclosporine, tegengaat.

Gelijktijdig gebruik van lacidipine met corticoïden of tertracosactide kan het antihypertensief effect verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen data beschikbaar over de veiligheid van lacidipine bij de humane zwangerschap.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op teratogene effecten of groeistoornissen (zie rubriek 5.3 gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek).

Lacidipine dient alleen gebruikt te worden tijdens de zwangerschap als de voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke nadelen voor de foetus of neonaat.

Men dient rekening te houden met de mogelijkheid dat à terme de uterus spier kan relaxeren (zie rubriek 5.3 gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek).

Borstvoeding

Lacidipine of de metabolieten daarvan worden waarschijnlijk uitgescheiden in de borstvoeding. Derhalve dient het gebruik van Lacidipine Double-e Pharma tijdens de borstvoeding te worden vermeden.

Lacidipine dient slechts tijdens de borstvoeding gebruikt te worden als de mogelijke voordelen voor de moeder opwegen tegen de mogelijke nadelen voor de foetus of neonaat.

Vruchtbaarheid

Bij enkele patiënten die met calciumkanaalblokkers werden behandeld is melding gemaakt van reversibele biochemische veranderingen in de kop van spermatozoön die de bevruchting kunnen bemoeilijken.

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

Lacidipine Double-e Pharma kan duizeligheid veroorzaken. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden om niet te gaan rijden of machines te bedienen als zij duizelig worden of gerelateerde symptomen bemerken.

4.8 Bijwerkingen

Data van grote klinische studies (intern en gepubliceerd) zijn gebruikt om de frequentie van zeer vaak tot soms voorkomende bijwerkingen vast te stellen.

Zeer vaak	≥1/10
Vaak	≥1/100, <1/10
Soms	≥1/1.000, <1/100
Zelden	≥1/10.000, <1/1.000
Zeer zelden	<1/10.000
Niet bekend	kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Lacidipine wordt in het algemeen goed verdragen. Enkele patiënten kunnen lichte bijwerkingen ervaren die gerelateerd zijn aan de bekende farmacologische werking van perifere vasodilatatie. De klachten, aangegeven met een hekje (#), zijn doorgaans van voorbijgaande aard en verdwijnen gewoonlijk bij het voortzetten van de behandeling met dezelfde dosering.

Psychische aandoeningen

Depressie	Zeer zelden
-----------	-------------

Zenuwstelselaandoeningen

Hoofdpijn#	Vaak
Duizeligheid#	Vaak
Tremor	Zeer zelden
Extrapiramidaal syndroom is gemeld met enkele calciumremmers	Niet bekend

Hartaandoeningen

Palpitatie#	Vaak
Tachycardie	Vaak
Verergering van onderliggende angina pectoris*	Soms
Syncope	Soms
Hypotensie	Soms

* Zoals met andere dihydropyridines, is verergering van angina pectoris gemeld bij een klein aantal patiënten, in het bijzonder aan het begin van de behandeling. Dit treedt vaker op bij patiënten met symptomatische ischemische hartziekte.

Bloedvataandoeningen

Blozen#	Vaak
---------	------

Maagdarmstelselaandoeningen

Maagklachten	Vaak
Misselijkheid	Vaak
Tandvleeshyperplasie	Soms

Huid- en onderhuidaandoeningen

Huiduitslag (inclusief erytheem en jeuk)	Vaak
Angio-oedeem	Zelden

Urticaria	Zelden
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</u>	
Spierkrampen	Zelden
<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>	
Polyurie	Vaak
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>	
Asthenie	Vaak
Oedeem#	Vaak
<u>Onderzoeken</u>	
Reversibele toename van alkalische fosfatase (soms klinisch significante toenames).	Vaak

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen bekend van overdosering met lacidipine.

Symptomen en tekenen

De meeste verwachte symptomen bij overdosering zijn: langdurige perifere vasodilatatie, geassocieerd met hypotensie en tachycardie. Bradycardie of verlengde AV-geleidingstijd kunnen in theorie voorkomen.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum. Standaard algemene maatregelen voor het monitoren van de hartfunctie en geschikte ondersteunende en therapeutische maatregelen dienen genomen te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: dihydropyridinederivaten, ATC-code: C08CA09

Lacidipine is een specifieke en krachtige calciumkanaalantagonist met een uitgesproken selectiviteit voor calciumkanalen in het gladde spierweefsel van de bloedvaten. Zijn voornaamste werking berust op dilatatie van de perifere arteriolen, het verlagen van de perifere vasculaire weerstand en verlaging van de bloeddruk.

Na de orale inname van 4 mg lacidipine aan gezonde vrijwilligers, is een minimale verlenging van QTc-interval waargenomen (gemiddeld QTcF toename tussen 3,44 en 9,60 ms bij jonge en oudere vrijwilligers).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lacidipine is een zeer lipofiele verbinding; het wordt na de orale toediening snel geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal. Er is sprake van een sterk "first-pass effect" in de lever, waardoor de absolute biologische beschikbaarheid van lacidipine gemiddeld rond de 10% ligt.

De piekplasmaconcentraties worden tussen 30 en 150 minuten na toediening bereikt. Eliminatie vindt primair plaats via metabolisme in de lever (onder andere via cytochroom P450 CYP3A4). Er zijn geen aanwijzingen dat lacidipine inductie of inhibitie van hepatische enzymen veroorzaakt.

De belangrijkste metabolieten vertonen weinig tot geen farmacodynamische activiteit.

Circa 70% van de toegediende dosis wordt als metabolieten uitgescheiden via de feces en het resterende gedeelte via de urine.

De gemiddelde plasmahalfwaardetijd van lacidipine varieert tussen de 13 en 19 uur na herhaalde toediening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De enige significant toxicologische bevindingen met lacidipine waren reversibel en in overeenstemming met de bekende farmacologische effecten van calciumkanaalantagonisten in hoge doseringen – afgenomen myocardcontractiliteit en tandvleeshyperplasie bij ratten en honden en obstipatie bij ratten.

Er zijn geen aanwijzingen voor ontwikkelingstoxicologie waargenomen na toediening van lacidipine aan zwangere ratten of konijnen.

Lacidipine is niet genotoxisch gebleken in een aantal *in vitro* en *in vivo* testen. Er was geen bewijs voor carcinogeniteit bij muizen. Overeenkomstig andere calciumkanaalantagonisten, is er een toename in goedaardige interstitiële cel tumoren waargenomen in de testes van ratten bij een carcinogeniteitsstudie. De endocriene mechanismen die verondersteld worden te zijn betrokken bij de productie van interstitiële celhyperplasie en adenomen bij de rat, zijn echter niet relevant voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Povidon K-30

Lactose monohydraat

Magnesiumstearaat

Filmomhulling, Opadry OY-S-7335:

Titaniumdioxide

Hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lacidipine 4 mg filmomhulde tabletten zijn verpakt in Aluminium/Aluminium blisters in kartonnen dozen die 28, 56 of 98 tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Double-e Pharma Limited
17 Corrig Road, Sandyford
Dublin 18
Ierland

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

RVG 114064

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juli 2016
Datum van verlenging van de vergunning: 20 april 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 26 februari 2020