1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Barnidipine HCl Teva Retard 10 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte
Barnidipine HCl Teva Retard 20 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Barnidipine HCl Teva Retard 10 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte
Elke harde capsule bevat 10 mg barnidipinehydrochloride, overeenkomend met 9,3 mg barnidipine.

Barnidipine HCl Teva Retard 20 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte
Elke harde capsule bevat 20 mg barnidipinehydrochloride, overeenkomend met 18,6 mg barnidipine.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke 10 mg harde capsule bevat ongeveer 87 mg sucrose.
Elke 20 mg harde capsule bevat ongeveer 174 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules met gereguleerde afgifte

Barnidipine HCl Teva Retard 10 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte
Maat nr. 3 harde gelatinecapsules gevuld met gele tot lichtgele granules. Capsuledop: geel met zwarte "1000" opdruk. Lichaam: geel met zwarte "0010" opdruk.

Barnidipine HCl Teva Retard 20 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte
Maat nr. 1 harde gelatinecapsules gevuld met gele tot lichtgele granules. Capsuledop: geel met zwarte "1000" opdruk. Lichaam: geel met zwarte "0020" opdruk.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lichte tot matige essentiële hypertensie

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De aanbevolen aanvangsdosis is 10 mg éénmaal daags, in de morgen. Indien nodig kan de dosis worden verhoogd tot 20 mg éénmaal daags. De beslissing om op te hogen dient genomen te worden na volledige stabilisatie op de vorige dosis. Dit duurt over het algemeen ten minste 3 - 6 weken.

Pediatrische patiënten
Omdat er geen gegevens zijn bij kinderen (jonger dan 18 jaar) dient barnidipine niet aan kinderen te worden toegediend.

Ouderen
Bij ouderen is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk. Extra aandacht in het begin van de behandeling is gewenst.

Patiënten met een nierfunctiestoornis
Bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen dient voorzichtigheid te worden betracht bij verhoging van de dosis van 10 naar 20 mg éénmaal daags. Zie de rubriek “Contra-indicaties” en de rubriek “Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik”.

Patiënten met een leverfunctiestoornis
Zie de rubriek “Contra-indicaties”.

Wijze van toediening
De capsules bij voorkeur met een glas water innemen. Barnidipine HCl Teva kan zowel vóór, tijdens als na de maaltijd worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof (of voor dihydropyridines) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Leverfunctiestoornis
- Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 10 ml/min)
- Onstabiele angina pectoris en acuut myocardinfarct (in de eerste 4 weken)
- Onbehandeld hartfalen
- Bloedspiegels van barnidipine kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4 remmers (resultaten in vitro interactiestudies). Daarom mogen proteaseremmers, ketoconazol, itraconazol, erytromycine en claritromycine niet gelijktijdig gebruikt worden

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij de toepassing van barnidipine bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring tussen de 10 en 80 ml/min) (zie rubriek 4.2 ”Dosering en wijze van toediening”).

Bij patiënten met een verhoogd risico (bijvoorbeeld na een myocardinfarct) kan de combinatie van een calciumantagonist met een middel met een negatief inotroop effect aanleiding geven tot een decompensatio cordis, tot hypotensie of tot een nieuw myocardinfarct.

Evenals bij alle andere dihydropyridines dient voorzichtigheid te worden betracht bij de toepassing van barnidipine bij patiënten met gestoorde linker-ventrikelfunctie, patiënten met een obstructie in het outflowkanaal van de linker-ventrikel en bij patiënten met alleen een rechter decompensatio cordis zoals een cor pulmonale. Barnidipine is niet onderzocht in NYHA klasse III of IV patiënten.

Voorzichtigheid wordt ook aanbevolen als barnidipine wordt toegediend aan patiënten met 'sick sinus syndrome' (zonder 'pacemaker').

In vitro studies geven aan dat barnidipine gemetaboliseerd wordt door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). Het effect van geneesmiddelen, die het enzym CYP3A4 remmen of induceren op de farmacokinetiek van barnidipine is niet in *in vivo* interactiestudies onderzocht. Op basis van *in vitro* interactiestudies is voorzichtigheid geboden indien barnidipine wordt voorgeschreven met milde CYP3A4 remmers of inductoren (zie de rubriek “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”).

De capsules bevatten sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer barnidipine gelijktijdig met andere antihypertensiva wordt toegediend, kan een additief antihypertensief effect optreden.

Barnidipine kan gecombineerd worden met bètablokkers of ACE-remmers.

Het farmacokinetisch interactieprofiel van barnidipine is niet volledig onderzocht. *In vitro* studies laten zien dat barnidipine gemetaboliseerd wordt door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4).

Het effect van geneesmiddelen, die het enzym CYP3A4 remmen of induceren, op de farmacokinetiek van barnidipine is niet in een *in vivo* interactiestudie onderzocht.

Uit *in vitro* gegevens blijkt dat ciclosporine het metabolisme van barnidipine kan remmen. Totdat *in vivo* informatie beschikbaar is, dient barnidipine niet te worden voorgeschreven met de sterke CYP3A4 remmers: proteaseremmers, ketoconazol, itraconazol, erytromycine en claritromycine (zie rubriek 4.3 "Contra-indicaties"). Voorzichtigheid dient betracht te worden bij gelijktijdig gebruik van milde CYP3A4 remmers of inductoren. Bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4 remmers wordt afgeraden de dosering van barnidipine te verhogen naar 20 mg.

In een specifieke interactiestudie leidde gelijktijdige toediening van cimetidine tot gemiddeld 2 maal hogere plasmaspiegels van barnidipine. Voorzichtigheid dient derhalve in acht te worden genomen als barnidipine gelijktijdig met cimetidine gebruikt wordt. Indien barnidipine wordt gegeven met enzyminductoren, bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine en rifampicine, kan een hogere barnidipine dosis nodig zijn. Indien een patiënt stopt met het gebruik van een enzyminductor, dient verlaging van de barnidipine dosering overwogen te worden.

Op grond van *in vitro* interactiestudies met onder andere simvastatine, metoprolol, diazepam en terfenadine wordt een effect van barnidipine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen, die worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 iso-enzymen, onwaarschijnlijk geacht.

Uit een *in vivo* interactiestudie bleek dat barnidipine de farmacokinetiek van digoxine niet beïnvloedt. In een specifieke interactiestudie deed alcohol de barnidipine plasmaspiegels met 40% toenemen, welke toename als klinisch niet relevant beschouwd kan worden. Zoals met alle vaatverwijdende en antihypertensiva dient voorzichtigheid in acht te worden genomen als tegelijkertijd alcohol wordt ingenomen, daar dit hun effect kan versterken.
Hoewel de farmacokinetiek van barnidipine niet significant wordt beïnvloed door toediening met grapefruit sap, werd er een licht effect waargenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er is geen klinische ervaring met barnidipine in de zwangerschap of tijdens borstvoeding. Dierproeven geven geen aanwijzingen voor directe schadelijke effecten voor de zwangerschap, embryonale/foetale of postnatale ontwikkeling. Alleen indirecte effecten zijn waargenomen (zie 5.3). De klasse van dihydropyridines kan de bevalling en geboorte verlengen, hetgeen niet met barnidipine werd waargenomen. Als gevolg hiervan mag barnidipine alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer de voordelen opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding
Uit dierexperimenteel onderzoek is komen vast te staan dat barnidipine (of metabolieten) wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het geven van borstvoeding wordt daarom ontraden tijdens het gebruik van barnidipine.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Voorzichtigheid dient echter in acht genomen te worden omdat tijdens behandeling met antihypertensiva duizeligheid/vertigo kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

Systeem orgaanklassen	10 mg dosis	20 mg dosis
Immuunsysteemaandoeningen		
• Anafylactische reactie	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Zenuwstelselaandoeningen		
• Hoofdpijn	Vaak (≥1/100, <1/10)	Zeer vaak (≥1/10)
• Duizeligheid/vertigo	Vaak (≥1/100, <1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)
Hartaandoeningen		
• Palpitaties	Vaak (≥1/100, <1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)
• Tachycardie, sinus tachycardie, verhoogde hartslag	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloedvataandoeningen		
• Blozen	Vaak (≥1/100, <1/10)	Zeer vaak (≥1/10)
Lever- en galaandoeningen		
• Afwijkende leverfunctietest	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Huid- en onderhuidaandoeningen		
• Huiduitslag	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Perifeer oedeem	Vaak (≥1/100, <1/10)	Zeer vaak (≥1/10)

De symptomen hebben de neiging tijdens de behandeling af te nemen of te verdwijnen (binnen een maand voor perifeer oedeem en 2 weken voor blozen, hoofdpijn en palpitaties).

Hoewel niet waargenomen is de volgende bijwerking, conform het gebruik van andere dihydropyridines, mogelijk van belang: gingiva hyperplasie.

Sommige dihydropyridines kunnen in zeldzame gevallen leiden tot precordiale pijn of angina pectoris. Zeer zelden kunnen patiënten met een eerder bestaande angina pectoris een toegenomen frequentie,

duur of ernst van deze aanvallen ondervinden. Geïsoleerde gevallen van myocardinfarct kunnen mogelijk optreden.

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

Symptomen van intoxicatie
Klinische symptomen van een overdosis van calciumantagonisten ontwikkelen zich over het algemeen binnen 30 tot 60 minuten na inname van een dosis die vijf tot tien maal hoger is dan de therapeutische dosis.

Hypotensie, elektrofysiologische effecten (sinusbradycardie, verlengde AV-geleidingstijd, tweede en derde graads AV-block, tachycardie), effecten op het centraal zenuwstelsel (sufheid, verwardheid en zelden convulsies), gastro-intestinale symptomen (misselijkheid en braken) en metabole effecten (hyperglycemie) kunnen op theoretische gronden worden verwacht.

Behandeling van intoxicatie
Bij intoxicatie is opname in een ziekenhuis geïndiceerd. Symptomatische behandeling en continue ECG bewaking zijn aangewezen.

In geval van een overdosis dient zo snel mogelijk een maagspoeling te worden verricht.

Calcium (bij voorkeur 10 ml van een calcium chloride oplossing van 10%) dient intraveneus (dosis 0.2 ml/kg lichaamsgewicht) te worden toegediend over een periode van vijf minuten, tot een totale dosis van 10 ml 10%. Dit ter bevordering van de contractiliteit van het myocard, verbetering van het sinusritme en de atrioventriculaire geleiding. Deze behandeling kan iedere 15 tot 20 minuten worden herhaald (tot maximaal 4 doses) op geleide van de reactie van de patiënt. Calciumspiegels dienen te worden gecontroleerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihypertensiva, ATC-code: C08CA12

Werkingsmechanisme
Barnidipine (zuivere S,S isomeer) is een lipofiele 1,4-dihydropyridine calciumantagonist, met een hoge

affiniteit voor de calciumkanalen van gladde spiercellen in de vaatwand. De receptorkinetiek van barnidipine kenmerkt zich door een gelijkmatig intredende werking en een sterke en langdurige binding. De afname in de perifere vaatweerstand bewerkstelligd door barnidipine leidt tot bloeddrukdaling. Dit antihypertensieve effect houdt bij gebruik van barnidipine gedurende het gehele 24 uurs dosisinterval aan.

Bij chronische toediening leidt het gebruik van barnidipine niet tot verhoging van de basale hartfrequentie. De invloed van barnidipine op cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit is niet onderzocht. Recent voltooide, gecontroleerde studies van andere langwerkende dihydropyridines geven echter bij hypertensie van ouderen dezelfde gunstige effecten op morbiditeit en mortaliteit aan als andere antihypertensiva.

Metabole effecten
Barnidipine heeft geen negatief effect op het serumlipidenprofiel, noch op de glucosespiegel, noch op de elektrolyten in het bloed.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
De gelijktijdige inname van voedsel heeft geen statistisch significant effect op de AUC, C_{max}, T_{max} of $t_{½}$, na herhaalde toediening van 20 mg barnidipine aan gezonde individuen. Na orale toediening van 20 mg barnidipine worden maximale plasmaspiegels verkregen na 5 tot 6 uur.
Barnidipine heeft een absolute biologische beschikbaarheid van 1.1%.
Plasmaconcentraties van barnidipine kunnen tussen personen aanzienlijk variëren.

Distributie
In vitro studies tonen aan dat barnidipine voor 26-32% wordt gebonden aan humane erythrocyten en in hoge mate (89-95%) wordt gebonden aan plasma-eiwitten. *In vitro* analyse van de eiwitcomponenten wijst erop dat barnidipine voornamelijk wordt gebonden aan serumalbumine, gevolgd door α1-zure glycoproteïne en 'high density' lipoproteïnen. Binding aan γ-globuline gebeurt in veel mindere mate.
In *in vitro* studies werden geen geneesmiddeleninteracties op basis van verdringing van plasma-eiwitbinding waargenomen.

Biotransformatie
Barnidipine wordt in hoge mate gemetaboliseerd tot niet-actieve metabolieten. Er vindt *in vivo* geen chirale inversie plaats van de zuivere S,S isomeer. Belangrijke reacties zijn de N-debenzylering van de zijketen, hydrolyse van de N-benzylpyrrolidine-ester, oxidatie van de 1,4-dihydropyridine-ring, hydrolyse van de methylester en reductie van de nitrogroep. Het metabolisme van barnidipine lijkt voornamelijk gemedieerd te worden door de groep van CYP3A iso-enzymen.

Eliminatie
Na herhaalde toediening van barnidipine bedroeg de mediane terminale eliminatie plasmahalfwaardetijd 20 uur, volgens een twee-compartimenten analytisch model.

Eliminatie geschiedt voornamelijk door metabolisme. Barnidipine en/of zijn metabolieten worden uitgescheiden in de faeces (60%), in de urine (40%) en in de adem (minder dan 1%). Er wordt geen barnidipine in onveranderde vorm via de urine uitgescheiden.

Speciale patiëntengroepen
In patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis zijn de plasmaspiegels van barnidipine na een enkelvoudige dosering 3 tot 4 maal hoger dan in gezonde vrijwilligers. De variabiliteit in plasmaspiegels neemt toe. In patiënten met nierfunctiestoornissen die geen dialyse behoeven, zijn de plasmaspiegels van barnidipine gemiddeld 2 maal hoger dan in gezonde vrijwilligers. In patiënten die dialyse behoeven, is de gemiddelde plasmaspiegel ruim 3 maal hoger dan in gezonde vrijwilligers, gepaard gaand met verhoogde variabiliteit.

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 en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

capsule-inhoud:
Suikerbolletjes (bevatten suikerstroop, maïszetmeel en sucrose)
Carboxymethylethylcellulose
Polysorbaat 80
Ethylcellulose
Talk

Capsulewand:
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Gelatine

Drukinkt:
Schellak
Propyleenglycol
Zwart ijzeroxide (E172)
Kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Alu/PVC-Aluminium geperforeerde en niet-geperforeerde blisterverpakkingen die 28, 30, 56 of 60 capsules bevatten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Haal de granules niet uit de capsules.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 127091 Barnidipine HCl Teva Retard 10 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte
RVG 127092 Barnidipine HCl Teva Retard 20 mg, harde capsules met gereguleerde afgifte

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 april 2022
Datum van laatste verlenging: 14 februari 2027

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 19 juni 2026

0626.4v.JK