

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lercanidipine Accord 10 mg filmomhulde tabletten
Lercanidipine Accord 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lercanidipine Accord 10 mg filmomhulde tabletten

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

Lercanidipine Accord 20 mg filmomhulde tabletten

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

Hulpstof(fen) met bekend effect

10 mg: Eén filmomhulde tablet bevat 39 mg lactosemonohydraat.

20 mg: Eén filmomhulde tablet bevat 78 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

10 mg

Gele, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'LT1' op de ene kant en een breukstreep op de andere kant. De tablet heeft een diameter van ongeveer 6,5 mm.

20 mg

Roze, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'LT2' op de ene kant en een breukstreep op de andere kant. De tablet heeft een diameter van ongeveer 8,5 mm.

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 Accord 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 éénmaal 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.

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 Accord aan de behandeling met een bètablokker (atenolol), een diureticum (hydrochloorthiazide) 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.

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

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 leverfunctiestoornissen en bijgevolg dient een aanpassing van de dosering overwogen te worden. Lercanidipine Accord is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (GFR < 30 ml/min), inclusief dialysepatiënten (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Lercanidipine Accord bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

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(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Obstructie in het uitstroomkanaal van het linkerventrikel.
- Onbehandelde decompensatio cordis.
- Instabiele angina pectoris of recent (binnen 1 maand) myocardinfarct.
- Ernstige leverfunctiestoornissen.
- Ernstige nierfunctiestoornissen (GFS <30 ml/min), inclusief dialysepatiënten.
- Gelijktijdig gebruik met:
 - sterke CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.5),
 - ciclosporine (zie rubriek 4.5),
 - grapefruit of grapefruitsap (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Sick-sinussyndroom

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

Linkerventrikeldisfunctie

Hoewel hemodynamisch gecontroleerd onderzoek geen aantasting van de ventrikelfunctie aantoonde, is voorzichtigheid ook geboden bij patiënten met stoornissen aan het linkerventrikel.

Ischemische hartaandoeningen

Er zijn aanwijzingen dat gebruik van enkele kortwerkende dihydropyridines een verhoogd cardiovasculair risico vormt bij patiënten met ischemische hartafwijkingen. 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 waargenomen worden (zie rubriek 4.8).

Gebruik bij nier- en leverfunctiestoornissen

In het begin van de behandeling van patiënten met milde tot matig nierinsufficiëntie is speciale aandacht noodzakelijk. Hoewel de normale aanbevolen dosis van 10 mg per dag verdragen kan worden, moet men voorzichtig zijn met een verhoging van de dosis tot 20 mg per dag. Het bloeddrukverlagend effect kan verhoogd zijn bij patiënten met matig leverinsufficiëntie en bijgevolg dient een aanpassing van de dosering overwogen te worden.

Lercanidipine is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige lever- of nierfunctiestoornissen (GFS <30 ml/min), inclusief dialysepatiënten (zie rubrieken 4.2 en 4.3)

Peritoneaaldialyse

Lercanidipine werd geassocieerd met de ontwikkeling van troebel peritoneaal effluent bij patiënten die peritoneaaldialyse ondergaan. De troebelheid is het gevolg van een verhoogde triglyceridenconcentratie in het peritoneaal effluent. Hoewel het mechanisme onbekend is, heeft de troebelheid de neiging snel op te lossen na het staken van de behandeling met lercanidipine. Het is belangrijk om dit verband te herkennen, aangezien troebel peritoneaal effluent kan worden aangezien voor infectieuze peritonitis wat kan leiden tot een onnodige ziekenhuisopname en empirische toediening van antibiotica.

CYP3A4-inductoren

Geneesmiddelen die CYP3A4 induceren zoals anti-epileptica (bv. fenytoïne, carbamazepine) en rifampicine, kunnen de plasmaspiegels van lercanidipine 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).

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen van galactose tolerantie, personen met totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Dit medicijn bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is dus in wezen 'natriumvrij'.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van lercanidipine bij kinderen zijn niet vastgesteld.

4.5 Interacties 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 of induceren en gelijktijdig gegeven worden, inwerken op het metabolisme en de eliminatie van lercanidipine. Een interactiestudie met een sterke CYP3A4-remmer, 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).

Het gelijktijdig toedienen van lercanidipine CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, erytromycine, troleandomycine, claritromycine) dient te worden vermeden (zie rubriek 4.3).

Ciclosporine

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

Ciclosporine en lercanidipine dienen niet gelijktijdig te worden toegediend (zie rubriek 4.3).

Grapefruit of grapefruitsap

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

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

CYP3A4-inductoren

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

Alcohol

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

Voorzorgen inclusief dosisaanpassing

CYP3A4-substraten

Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer lercanidipine gelijktijdig wordt voorgeschreven met andere substraten van CYP3A4, zoals terfenadine, astemizol, klasse III anti-aritmica zoals amiodaron, kinidine en sotalol.

Midazolam

Wanneer gelijktijdig midazolam p.o. in een dosis van 20 mg werd toegediend aan oudere vrijwilligers, was de absorptie van lercanidipine toegenomen (met ongeveer 40%) en de absorptiesnelheid was afgenomen (t_{max} was afgenomen van 1,75 naar 3 uur).

De midazolamconcentraties waren niet gewijzigd.

Metoprolol

Wanneer lercanidipine gelijktijdig werd toegediend met metoprolol, een β -blokker die voornamelijk door de lever wordt geëlimineerd, bleef de biologische beschikbaarheid van metoprolol ongewijzigd terwijl deze van lercanidipine met 50% werd verminderd. Dit effect kan te wijten zijn aan de vermindering van de bloeddoorstroming in de lever veroorzaakt door β -blokkers, en kan dus ook optreden met andere geneesmiddelen van deze klasse. Derhalve kan lercanidipine veilig samen met β -adrenoceptorblokkers worden toegediend, maar dosisaanpassing kan noodzakelijk zijn.

Digoxine

Bij gelijktijdige toediening van 20 mg lercanidipine aan patiënten die chronisch worden behandeld met β -methyl digoxine waren er geen tekenen van farmacokinetische interactie. Er werd echter een gemiddelde toename van 33% in C_{max} van waargenomen, terwijl de AUC en renale klaring niet

significant gewijzigd werden. Patiënten die gelijktijdig met digoxine worden behandeld, moeten klinisch zorgvuldig worden opgevolgd voor tekenen van digoxinetoxiciteit.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Fluoxetine

Een interactiestudie met fluoxetine (een remmer van CYP2D6 en CYP3A4), uitgevoerd bij vrijwilligers van 65 ± 7 jaar (gemiddeld ± s.d.), heeft geen enkele klinisch relevante wijziging aangetoond in de farmacokinetiek van lercanidipine.

Cimetidine

Gelijktijdige toediening van 800 mg cimetidine per dag veroorzaakte geen significante veranderingen van de plasmaspiegels van lercanidipine, maar voorzichtigheid is geboden bij hogere doseringen aangezien de biologische beschikbaarheid en het hypotensief effect van lercanidipine kunnen toenemen.

Simvastatine

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

Diuretica en ACE-remmers

Lercanidipine werd veilig toegediend samen met diuretica en ACE-remmers.

Andere geneesmiddelen die de bloeddruk beïnvloeden

Zoals voor alle antihypertensiva geldt, kunnen toegenomen hypotensieve effecten optreden wanneer lercanidipine wordt toegediend met andere geneesmiddelen die de bloeddruk beïnvloeden, zoals alfablokkers voor de behandeling van urinaire symptomen, tricyclische antidepressiva, neuroleptica. Daarentegen kan een afname van het hypotensieve effect worden waargenomen bij gelijktijdig gebruik met corticosteroiden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van lercanidipine bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij dieren heeft geen teratogene effecten aangetoond (zie rubriek 5.3), maar deze effecten zijn wel waargenomen bij andere dihydropyridine stoffen. Lercanidipine wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap noch bij vrouwen op vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met lercanidipine. Reversibele biochemische veranderingen in de kop van spermatozoa die de bevruchting kunnen aantasten, werden gemeld bij sommige patiënten, behandeld met kanaalblokkers. In gevallen waarin herhaalde in-vitro fertilisatie niet succesvol is en waarvoor geen andere verklaring kan gevonden worden, moet de mogelijkheid van calciumantagonisten als oorzaak overwogen worden.

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

Lercanidipine heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Voorzichtigheid is echter geboden aangezien duizeligheid, asthenie, vermoeidheid en zelden slaperigheid kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van lercanidipine bij een dosis van 10-20 mg eenmaal daags werd geëvalueerd in dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies (met 1200 patiënten die lercanidipine kregen en 603 patiënten die placebo ontvingen) en in actief gecontroleerde en ongecontroleerde langetermijn klinische studies op een totaal van 3676 patiënten met hypertensie die lercanidipine kregen.

De meest gemelde bijwerkingen in klinische studies en postmarketingervaring zijn: perifeer oedeem, hoofdpijn, overmatig blozen, tachycardie en hartkloppingen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de waargenomen bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

MedDRA Systeem/Orgaanklassen	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Somnolentie, syncope	
Hartaandoeningen	Tachycardie Hartkloppingen		Angina pectoris	
Bloedvataandoeningen	Overmatig blozen	Hypotensie		
Maagdarmsstelselaandoeningen		Dyspepsie Misselijkheid Pijn in de bovenbuik	Braken, diarree	Gingivale hypertrofie ¹ Troebel peritoneaal effluent ¹
Lever- en galaandoeningen				Verhoogd serum transaminase ¹
Huid- onderhuidaandoeningen		Huiduitslag Pruritus	Urticaria	Angio-oedeem ¹
Skeletspierstelsel- bindweefselaandoeningen		Myalgie		
Nier- urine-wegaandoeningen		Polyurie	Pollakisurie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Perifeer oedeem	Asthenie Vermoeidheid	Pijn op de borst	

¹bijwerkingen uit spontane meldingen uit wereldwijde post-marketingervaringen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In placebogecontroleerde klinische studies was de incidentie van perifeer oedeem 0,9% bij lercanidipine 10-20 mg en 0,83% bij placebo. De frequentie liep op tot 2% in de algehele studiepopulatie waarin ook de langetermijn klinische studies werden geïncludeerd.

Lercanidipine lijkt geen nadelige invloed te hebben op de bloedsuiker of serumlipidenspiegels. 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 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 de postmarketing ervaring met lercanidipine zijn enkele gevallen van overdosering gerapporteerd van 30-40 mg tot 800 mg, waaronder meldingen van zelfmoordpogingen.

Symptomen

Zoals bij andere dihydropyridines kan verwacht worden dat overdosering met lercanidipine leidt tot excessieve perifere vaatverwijding met duidelijke hypotensie en reflxtachycardie. Bij zeer hoge doses kan de perifere selectiviteit echter verloren gaan, wat leidt tot bradycardie en een negatief inotrop effect. De meest voorkomende bijwerkingen geassocieerd met gevallen van overdosering zijn hypotensie, duizeligheid, hoofdpijn en hartkloppingen.

Behandeling

Klinisch significante hypotensie vereist actieve cardiovasculaire ondersteuning, waaronder frequente monitoring van de cardiale en respiratoire functies, elevatie van de extremiteiten en aandacht voor circulerend vochtvolume en urineproductie. Met het oog op de langdurige farmacologische werking van lercanidipine is het van essentieel belang dat de cardiovasculaire toestand van de patiënt gedurende minimaal 24 uur wordt opgevolgd. Omdat het product een hoge eiwitbinding heeft, is dialyse waarschijnlijk niet effectief. Patiënten bij wie een matige tot ernstige intoxicatie wordt verwacht, moeten in een high-care omgeving worden geobserveerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve calciumkanaalblokker met hoofdzakelijk vasculaire effecten Dihydropyridine derivaten,
ATC-code: C08CA13

Werkingsmechanisme

Lercanidipine is een calciumantagonist uit de dihydropyridinegroep die de transmembranaire instroom van calcium in de hartspier en in glad spierweefsel verhindert. Het antihypertensief werkingsmechanisme kan verklaard worden door 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 verlengde bloeddrukverlagende activiteit, als gevolg van zijn hoge membraanverdelingscoëfficiënt. Het heeft geen negatief inotrop effect, dankzij een hoge vasculaire selectiviteit. De vasodilatatie, die wordt veroorzaakt door lercanidipine, treedt geleidelijk in, waardoor bij hypertensieve patiënten een acute hypotensie met reflxtachycardie zelden werd waargenomen.

Zoals bij andere asymmetrische 1,4-dihydropyridines wordt de antihypertensieve werking van lercanidipine voornamelijk veroorzaakt door de (S)-enantiomeer.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische werkzaamheid en veiligheid van lercanidipine bij een dosis van 10-20 mg eenmaal daags werd geëvalueerd in dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies (met 1200 patiënten die lercanidipine en 603 patiënten kregen die placebo kregen) en in actief gecontroleerde en niet-gecontroleerde langetermijn klinische studies bij een totaal van 3676 hypertensiepatiënten. De meeste klinische studies werden uitgevoerd bij patiënten met lichte tot matige essentiële hypertensie (inclusief ouderen en diabetische patiënten), die lercanidipine alleen of in combinatie met ACE-inhibitoren, diuretica of bètablokkers ontvingen.

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 diastolische bloeddruk \pm SD van $114,5 \pm 3,7$ mmHg) aan dat de bloeddruk bij 40 % van de 25 patiënten was genormaliseerd met 20 mg lercanidipine éénmaal per dag 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 werkzaam in het verlagen van de systolische bloeddruk van een gemiddelde beginwaarde van $172,6 \pm 5,6$ mmHg naar $140,2 \pm 8,7$ mmHg.

Er werden geen klinische studies uitgevoerd bij pediatrie patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lercanidipine wordt volledig geabsorbeerd na orale inname van 10 tot 20 mg en piekplasmaspiegels van respectievelijk $3,30 \pm 2,09$ ng/ml en $7,66 \pm 5,90$ ng/ml worden ongeveer 1,5 tot 3 uur na toediening bereikt. De twee enantiomeren van lercanidipine vertonen een vergelijkbaar plasmaspiegelprofiel: de t_{max} 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.

Wegens het hoog first-pass metabolisme bedraagt de absolute biologische beschikbaarheid van lercanidipine, oraal toegediend aan patiënten die voedsel ingenomen hadden, ongeveer 10%, alhoewel dit verminderd is tot 1/3 wanneer het werd toegediend aan gezonde vrijwilligers in nuchtere toestand. De orale biologische beschikbaarheid van lercanidipine stijgt met een factor 4 wanneer lercanidipine binnen 2 uur na een maaltijd met een hoog vetgehalte wordt ingenomen. Lercanidipine Accord dient dan ook vóór de maaltijd te worden ingenomen.

Distributie

De distributie vanuit het plasma naar de weefsels en organen is snel en omvangrijk. Meer dan 98 % van het lercanidipine wordt aan serumeiwitten gebonden. Aangezien de plasma-eiwitspiegels verlaagd zijn in patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen, kan de vrije fractie van lercanidipine verhoogd zijn.

Biotransformatie

Lercanidipine wordt uitgebreid gemetaboliseerd door CYP3A4. Onveranderd lercanidipine wordt niet teruggevonden in de urine of faeces. Het wordt voornamelijk omgezet in inactieve metabolieten, en ongeveer 50 % van de toegediende dosis wordt in de urine uitgescheiden.

“*In vitro*” experimenten met humane levermicrosomen hebben aangetoond dat lercanidipine een zekere graad van inhibitie van CYP3A4 en CYP2D6 vertoont bij concentraties die 160, respectievelijk 40 maal hoger lagen dan de piekconcentraties die bereikt worden in het plasma na een dosis van 20 mg.

Bovendien toonden interactiestudies bij de mens aan dat lercanidipine de plasmaconcentratie van midazolam, een typisch substraat van CYP3A4, noch deze van metoprolol, een typisch substraat van CYP2D6, wijzigde. Daarom wordt een inhibitie door lercanidipine van de biotransformatie van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden via CYP3A4 en CYP2D6 niet verwacht bij therapeutische doses.

Eliminatie

De eliminatie geschiedt voornamelijk via biotransformatie. Een gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van 8-10 uur werd berekend. De therapeutische activiteit duurt 24 uur, als gevolg van de sterke binding aan de lipidenmembraan. Accumulatie na herhaalde toediening trad niet op.

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 piekplasmaspiegels waargenomen in de verhouding 1:3:8 en oppervlakten onder de plasmaconcentratie-tijdcurves in de verhouding 1:4:18, hetgeen wijst op een progressieve verzadiging van het first pass metabolisme. De biologische beschikbaarheid stijgt dan ook met toenemende dosering.

Aanvullende informatie over speciale patiëntenpopulaties

Bij ouderen en bij patiënten met milde tot matige nier- of leverfunctiestoornissen werd aangetoond dat het farmacokinetisch gedrag van lercanidipine vergelijkbaar is met dat waargenomen in de algemene patiëntenpopulatie. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen of dialyse-afhankelijke patiënten werden hogere spiegels (ongeveer 70%) van het middel gevonden. Bij patiënten met matige tot ernstige leverbeschadiging is de systemische biologische beschikbaarheid van lercanidipine waarschijnlijk verhoogd, daar het middel normaal extensief in de lever wordt gemetaboliseerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens tonen geen speciaal gevaar voor mensen, op basis van conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit van herhaalde doses, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

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

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

Lercanidipine was niet genotoxisch en er zijn geen aanwijzingen voor carcinogeniteit.

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

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

Lercanidipinehydrochloride wekte, na toediening van hoge doses (12 mg/kg/dag) tijdens het werpen, dystokie op de verdeling van lercanidipine en/of zijn metabolieten in 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:

Microkristallijne cellulose (PH 101)

Lactosemonohydraat
Natriumzetmeelglycollaat (type A)
Povidon
Magnesiumstearaat

Filmcoating:
10 mg

Polyvinylalcohol, deels gehydrolyseerd
Macrogol
Talk
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

20 mg:

Polyvinylalcohol, deels gehydrolyseerd
Macrogol
Talk
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit medicijn zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 mg

Witte, opake PVC/PVdC-Alu blisterverpakking met 10, 14, 28, 30, 50, 90 en 100 tabletten.

20 mg

Witte, opake PVC/PVdC-Alu blisterverpakking met 10, 28, 30, 50, 90 en 100 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht,

Nederland

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

Lercanidipine Accord 10 mg filmomhulde tabletten - RVG 127235

Lercanidipine Accord 20 mg filmomhulde tabletten - RVG 127236

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 mei 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST